

Série A.
N^o. 4394.
N^o. d'ordre
5243.

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

PAR

LOUISETTE OLIVIER

1ère THESE - Alcaloïdes du Picralima nitida (Stapf) Th. et Hél. Dur.
Apocynacées. Structure de l'akuamine, de la pseudo-
akuammigine, de la picraline et de l'akuammiline.

2ème THESE - Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 14 décembre 1964 devant la Commission d'examen.

MM.	C.	PREVOST	Président
	M. -M.	JANOT	Examineurs
	P.	CADIOT	

1964

THESES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE
L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Louissette OLIVIER

1ère THESE - Alcaloïdes du Picralima nitida (Stapf) Th. et Hél. Dur.
Apocynacées. Structure de l'akuammine, de la pseudo-
akuammigine, de la picraline et de l'akuammiline.

2ème THESE - Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 14 Décembre 1964 devant la Commission d'examen.

MM.	C.	PREVOST	Président
	M. -M.	JANOT	
	P.	CADIOT	Examineurs



FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS.

Doyen H. Zamansky

PROFESSEURS

G. JULIA	T Analyse supérieure & algèbre supérieure
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparée
GRASSE	T Evolution des êtres organisés
PREVOST	T Chimie organique,
WYART	T Minérol & Cristal.
TEISSIER	T Zoologie
MANGENOT	T Biol. Végét. (Orsay)
AUGER	T Physique quantique et relativité
MONNIER	T Physiologie générale
PIVETEAU	T Paléontologie
ROCARD	T Physique (ENS)
CARTAN	T Mathématiques (ENS)
LAFFITTE	T Chimie générale
FAVARD	T Géométrie supérieure
COULOMB	T Physique du globe
Melle COUSIN	T Biol. animale (SPCN)
CHRETIEN	T Chimie minérale
DRACH	T Zoologie
KASTLER	T Physique (ENS)
EPHRUSSI	T Génétique
RIVIERE	T Géol. SPCN & Sédimentologie (Orsay)
GAUTHERET	T Biologie Vég. (PCB)
LUCAS R.	T Recherches Physiques
THOMAS A.	T Biologie cellulaire
ARNULF	T Optique appliquée
MORAND	T Physique Enseignement
SOLEILLET	T Physique (PCB)
FORTIER	T Mécanique Exp. des Fluides
PETIT	T Biologie maritime
QUENEY	T Météor. & dynamique atmosphérique
GALLIEN	T Embryologie
EICHORN	T Botanique
DE CUGNAC	T Biologie Vég. (SPCN)
Melle CAUCHOIS	T Chimie Physique
THELLIER	T Physique du globe
L'HERITIER	T Biol. générale (Orsay)
GRIVET	T Radioélectricité (Orsay)
PONCIN	T Mécanique générale
DUBREIL	T Arithm. & Théorie des Nombres
QUELET	T Chimie organique
CAGNIARD	T Géophysique appliquée
CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire
CUVILIER	T Micropaléontologie
JUNG	T Géologie
TRILLAT	T Microscopie et diffraction électronique

WIEMANN	T Chimie organ. & struc.
JACQUINOT	T Spectroscopie & Phys. céleste (Orsay)
VASSY	T Physique de l'atmosph.
DESTOUCHES	T Théorie physiques
AMIEL	T Chimie générale
HOCART	T Minérale & Cristallo
J. P. MATHIEU	T Physique Optique
COUTEAUX	T Cytologie
MAY	T Zoologie (Orsay)
CHOQUET	T Théorie des fonctions et Topologie
FELDMANN	T Biologie végét. marine
GUINIER	T Physique des Solides (Orsay)
JOST	T Physiologie comparée
FORTET	T Calcul des Probabilité et Phys. mathémat.
SCHWARTZ	T Calcul diff. & Intégral
CHOUARD	T Physiologie végétale
MALAVARD	T Aviation (Tech. Aéron.)
BRELOT	T Calcul diff. & Intégr.
NORMANT	T Synthèse organique
BENARD	T Chimie minérale
BUVAT	T Botanique (ENS)
DUGUE	T Statistiques Mathém.
SOULAIRAC	T Psychophysiologie
ULRICH	T Physiol. Vég. Appliq.
MARECHAL	T Optique théor. & Appliq.
KIRRMANN	T Théories chimiques
CHADEFAUD	T Botanique
Melle LE BRETON	T Physiol. de la Nutrit.
LELONG	T Application de l'analyse à la géométrie
DEVILLERS	T Anatomie & Hist. Compar.
EHRESMANN	T Topologie algébrique
FRANCON	T Physique (SPCN)
GLANGEAUD	T Géographie Phys. & Géol.
GODEMENT	T. Mathématiques (MGP)
PISOT	T Tech. Math. de la Phys.
ROCH	T Géologie
SCHATZMANN	T Astrophysique
TERMIER	T Géologie générale
ZAMANSKY	T Mathématiques générales
LENNUIER	T Physique (MGP)
RIZET	T Génétique (Orsay)
ROUTHIER	T Géologie appliquée
Mme TONNELAT	T Physique théorique
DIXMIER	T Mathématiques (MPC)
SOUCHAY	T Chimie générale
AIGRAIN	T Electrotechnique générale
BRUSSET	T Chimie systématique
M. LEVY	T Physique théorique des hautes énergies(Orsay)
Mme CHAIX	T Chimie biologique
Mme HUREL-PY	T Biologie végét. (PCB)
PIAUX	T Chimie (MPC)
BRUM	T Mécanique théorique des fluides

LEDERER	T Chimie biolog. (Orsay)
Mme DUBREIL	T Mathématiques (Agrég.)
Mme LELONG	T Mathématiques II (ENS)
BELLAIR	T Géologie (SPCN)
COTTE	T Physique électricité
DUBOIS J.E.	T Chimie organique
LAMOTTE	T Zoologie (ENS)
MICHEL A.	T Chimie minérale (Orsay)
OLMER	T Energétique générale
ROUAULT	T Electricité (Orsay)
GAUTHIER	T Mécanique appliquée
BARCHEWITZ	T Chimie physique
BROSSEL	T Physique atomique
BUSER	T Physiologie comparée
CAMUS	T Physiologie Vég. (Orsay)
CASTAING	T Physique II Thermo (Orsay)
CURIEN	T Minéralo & cristallog.
MOYSE	T Physiol. Végét. (Orsay)
NOIROT	T Evolution des Etres Org.
PANNETIER	T Chimie générale
POSSOMES	T Zoologie
PULLMANN	T Chimie quantique
TEILAC	T Physique Nucl. & Radioactivité (Orsay)
TONNELAT	T Biol. Physico-chim. (Orsay)
VILLE	T Econométrie
WILLEMART	T Chimie PCB
DODE	T Chimie (Orsay)
FREYMAN	T Recherches Physiques
GUINOCHET	T Biol. Vég. SPCN (Orsay)
ROLLET	T Chimie minérale
Melle JOSIEN	T Chimie SPCN
CHEVALLEY	T Géométrie algéb. et théorie des groupes
ARNOULT	T Electronique (Orsay)
CHAPELLE	T Physique I (Orsay)
DELANGE	T Mathématiques I (Orsay)
DENY	T Mathématique Génée (Orsay)
GERMAIN	T Mécanique théor. des fluides
LUCAS	T Géologie
ALLARD	T Chimie Physique
BERTHELOT	T Phys. des particules fondamentales (Orsay)
BRICARD	T Météor. et Physique de l'Atmosphère
Mme ALBE-FESSARD	T Psycho-physiol.
FRIEDEL	T Physique des solides (Orsay)
M. JULIA	T Etudes des Moléculaires complexes
LENDER	T Biol. Animale SPCN (Orsay)
MAGAT	T Physico-Chimie des radioéléments
Melle QUINTIN	T Electrochimie
MONOD	T Chimie du métabolisme
BENOIT	T Physiol. animale (Orsay)
DE POSSEL	T Analyse numérique
CHARLOT	T Chimie analytique
LEMEE	T Ecologie Vég. (Orsay)

GUERIN	T Chimie MPC (Orsay)
CHATELET, M.	T Chimie PCB
JEAN	T Physique nucl. (Orsay)
MATTLER	T Physique SPCN
BERGERARD	T Zoologie (Orsay)
BERTEIN	T Electronique (Orsay)
ROUSSIÈRES	T Radiochimie
Mme COUTURE	T Thermo & Méca. Physique
ELLENBERGER	T Géologie des grandes régions du globe
FRANC	T Biologie animale PCB
SCHNELL	Botanique tropicale
STOLKOWSKI	T Physiologie végétale
ACHER	T Chimie Biologique
BAUDOIN	Biologie animale PCB
BEAUMONT	Biologie animale SPCN
BLAMONT	T Géophysique-ionosphère
BOURREAU	T Botanique
CURIE D.	Physique MGP
DURAND-DELCA	T Géologie
FREON	T Chimie organique (Orsay)
HELLER	T Physiol. végétale
TORTRAT	T Calcul des Probabilités
CAILLEUX	T Géologie (SPCN)
MAGNAN	T Physique (SPCN)
DAUDEL	T Mécanique ondulatoire appliq. à la chimie Théor. & à la Phys. Nucléaire
Melle FOURCROY	Biologie végét. SPCN
Mme CHOQUET-BRUHAT	T Mécan. Analytique et Méca. céleste
Melle VEIL	T Physiologie générale
LWOFF	T Microbiologie
SIESTRUNCK	T Mécan. Phys. & Expérим.
LACOMBE	T Métallurgie des métaux Nucléaires (Orsay)
BROCHARD	T Physique PCB (Orsay)
CABANNES	T Mécanique générale
LESIEUR	T Mathématiques I (Orsay)
MAZET	T Méca. générale (Orsay)
CAIRE	Géographie phys. et Géol. Dynamique
COMOLET	T Mécanique des fluides
CORABOEUF	T Physiol. animale (Orsay)
DELLOUE	Physique de l'exosphère
GORENFLOT	Botanique II (Orsay)
HOULLON	Biologie animale PCB
JULLIEN J.	Chimie SPCN (Orsay)
MALGRANGE	T Technique Math. de la Physique (Orsay)
OLIVIER	Antropologie
NOZERAN	T Botanique II (Orsay)
BLANC-LAPIERRE	T Phys. ENS (Orsay)
CHEVAUGEON	T Botanique (Orsay)
KAHANE	T Mathématiques (Orsay)
SAMUEL	T Mathématiques ENS féminines
KOURGANOFF	T Astronomie (Orsay)
THIRY	T Mécanique céleste

ABELES	Physique SPCN
AMAT	T Physique PCB
AUBOIN	T Géologie
Mme BENOIT-GUEUTAL	T Phys. Nucléaire et radioactivité (Orsay)
BOUGIS	Biologie marine (Villefranche/Mer)
BRUHAT	T Mathématiques MPC
BRUNN	T Géologie historique (Orsay)
CHABBAL	T Physique MGP (Orsay)
DEHEUVELS	T Mathématique Propé.
D'ESPAGNAT	T Physique théorique (Orsay)
FURON	T Géologie SPCN
Mme GANS	T Génétique
GENEVES	Biologie végétale PCB
GUILBERT	Physique (CUS Orléans)
HUPE	T Pétrographie
HOLLANDE	T Biologie générale
LIONS	T Analyse numérique
MAITTE	T Chimie PCB
MEYER	Physique propédeutique
NICOLAS	Géologie appliquée
PANIGEL	Biologie générale
RAVIER	Pétrographie
ROSEAU	T Méca. Théor. des fluides
ROUBINE	T Electronique
SILBER	T Chimie PCB
UEBERSFELD	T Electronique
YVON	T Théories physiques
HERVE	T Mathématiques
NERON	T Mathémat. MPC (Orsay)
Mme PECKER-WIMEL	T Astrophysique
BALKANSKY	Physique MPC
LE CORRE	T Electricité
DELCROIX	T Physique théorique (Orsay)
GOURDIN	Phys. théor. des Hautes Energies (Orsay)
LEHMANN	T Phys. Exp. des Hautes Energies (Orsay)
NATAF	T Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
ECHALIER	Biologie animale PCB
BARRAUD	Physiologie cellulaire
LIORET	Physiologie végét. (Orsay)
DARS	Géologie struc. & Géol. appliquée
CAMEFORT	T Botanique (agrégation)
VICHNIEWSKY	T Mécanique industrielle
BLAQUIERE	Electronique (Orsay)
ARNOUS	T Physique théorique
TATIBOUET	Chimie (CSU Orléans)
MALLIAVIN	T Mathématique propé. (Orsay)
GAUDEMAR	Chimie Propéd.
PEREZ Y JORBA	Phys. Exp. des Hautes Energies (Orsay)
DAVID	T Chimie (Agrég. Orsay)
BROUSSE	T Mécanique théorique
ROSCH	T Astronomie

Secrétaire général : R. POULLAIN

A Monsieur Charles PREVOST

Professeur de Chimie Organique à la Faculté des
Sciences de Paris,

qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider le jury de cette thèse.

A Monsieur Maurice-Marie JANOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,

A Monsieur Paul CADIOT

Maître de Conférences à la Faculté des Sciences
de Paris,

qui ont accepté de juger ce travail.

En témoignage de respectueuse gratitude.

A Monsieur Maurice-Marie JANOT
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles
du Centre National de la Recherche Scientifique

qui m'a accueillie dans son laboratoire,
m'a confié ce travail et m'a prodigué
tant de marques d'intérêt,

En témoignage de profonde gratitude et de respectueux
attachement.

A Monsieur Jean L E M E N
Professeur à l'Ecole Nationale de Médecine
et de Pharmacie de Reims,

qui m'a prodigué son temps et sa grande
expérience pour mener à bien ce travail.

En témoignage de très vive gratitude et d'affection respectueuse.

A Monsieur Jean L É V Y
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale de Médecine
et de Pharmacie de Reims ,

qui m'a communiqué sa passion pour la
recherche et n'a cessé de m'aider de ses
conseils.

En témoignage de profonde amitié.

A mon père

A ma mère

qui n'ont cessé d'être mes plus solides
appuis au cours de mes études.

En témoignage de mon affection.

A ma famille

A mes amis

En témoignage de mon attachement.

INTRODUCTION

Voici plus de trente ans, T. A. HENRY isolait (1) (2), des graines du Picralima nitida (Famille des Apocynacées, sous-famille des Plumérioidées, tribu des Carissées, sous-tribu des Pléiocarpinées) (3) (4), huit alcaloïdes définis : l'akuammicine, la pseudo-akuammicine, l'akuammigine, la pseudo-akuammigine, l'akuammine, l'akuammidine, l'akuammiline et l'akuamménine.

En 1959, seule la structure de l'akuammigine (tableau III) (5) (6) (7) était élucidée et Monsieur le Professeur JANOT décidait d'engager plusieurs membres de son équipe dans l'étude des autres alcaloïdes du Picralima. A l'époque où le présent travail fut entrepris, ces recherches avaient déjà permis d'établir les structures de l'akuammicine (8) et de l'akuammidine (9) (tableau III) et des résultats préliminaires concernant la pseudo-akuammigine et l'akuammine (10) avaient été obtenus. Il faut mentionner ici les travaux parallèles et complémentaires d'un groupe de chercheurs britanniques, dirigé par G. F. SMITH qui, outre des résultats parfaitement concordants relatifs à l'akuammicine (11), ont permis de déterminer la structure de la pseudo-akuammicine ou (+)-akuammicine (12), et ont élargi les connaissances concernant la pseudo-akuammigine et l'akuammine (13)

Aussi, lorsque Monsieur le Professeur JANOT me proposa de poursuivre l'étude des alcaloïdes du Picralima nitida, la compétition amicale entre les deux équipes était-elle pleinement engagée et les résultats acquis de part et d'autre de la Manche devaient contribuer à résoudre certains problèmes.

Menés grâce à la direction journalière du Professeur J. LE MEN et aux conseils amicaux de Monsieur J. LÉVY, Maître de conférences, ces travaux se soldent par l'isolement de trois alcaloïdes nouveaux du Picralima : la picraline, la désacétyl-picraline (alcaloïde Y) et la désacétylakuammiline (alcaloïde Z). Leurs structures ont été déterminées, ainsi que celles de la pseudo-akuammigine, de l'akuammine et de l'akuammiline.

Les méthodes d'extraction seront succinctement décrites et une partie importante sera ensuite consacrée à l'étude structurale de ces alcaloïdes :

Il apparaîtra, dans la suite de cet exposé, que les six composés précités appartiennent à un même type structural. La détermination de leur structure résulte de la confrontation des résultats acquis, lors de l'étude de chacun d'eux. Une telle confrontation n'a pu être envisagée qu'à la suite de corrélations chimiques établies entre les divers représentants de ce groupe d'alcaloïdes.

Le plan suivant a été retenu :

CHAPITRE I : EXTRACTION DES ALCALOÏDES.

CHAPITRE II : PSEUDO-AKUAMMIGINE ET AKUAMMINE.

I - Travaux de T. A. HENRY

II - Travaux de Sir Robert ROBINSON

III - Travaux de M. -M. JANOT, J. LE MEN et J. LÉVY

IV - Travaux de G. F. SMITH et J. A. JOULE

CHAPITRE III : PICRALINE ET ALCALOÏDE Y

- I - Picraline : analyse fonctionnelle et spectrale, structures partielles.
- II - Alcaloïde Y (désacétylpicraline) : analyse fonctionnelle et spectrale, structures partielles.
- III - Corrélation entre la picraline et l'alcaloïde Y : désacétylpicraline) structures partielles.
- IV - Picralinol ; nouvelles structures partielles de la picraline.
- V - Désacétyl-desformopicraline et desformopicralinol : extension des structures partielles de la picraline.
- VI - Corrélation entre la picraline et la pseudo-akuammigine. Hypothèses de structure pour la picraline.
- VII - Spectres de masse.
- VIII - Réduction sélective de la fonction carbinolamine voisine de $N_{(b)}$.
- IX - Corrélation avec la nor-C-fluorocurarine : structure de la picraline.
Deux réactions de préparation d'indolénines à partir de composés indoliniques.

CHAPITRE IV : AKUAMMILINE ET ALCALOÏDE Z

- I - Akuammiline - Travaux antérieurs
 - Analyse fonctionnelle et spectrale, structure partielle.

II - Alcaloïde Z (désacétylakuammiline).

III - Corrélation entre l'akuammiline et l'alcaloïde Z : structure partielle ; hypothèse de structure.

IV - Essais de corrélation avec la picraline.

V - Essais de corrélation avec l'échitamine.

VI - Corrélation avec l'akuammicine.

CHAPITRE V : SUR LES REACTIONS DE TRANSPOSITION
 DE CES ALCALOÏDES.

I - Transpositions en milieu alcalin.

II - Transpositions en milieu acide.

III - Orientation des transpositions par les conditions réactionnelles.

ETUDE DU SPECTRE DE R. M. N. DE LA
PICRALINE

Découplage de spin.

BIOGENESE.

CONCLUSION.

Je ne saurais commencer cet exposé sans remercier également

- M. le Docteur Carl DJERASSI, Professeur de Chimie Organique à l'Université de Stanford (Californie), qui m'a fait profiter de sa grande expérience dans le domaine de la spectrométrie de masse, ainsi que les membres de son équipe et plus particulièrement : H. BUDZIKIEWICZ, J.M. WILSON et L.J. DURHAM.
- M. J. RAOUL, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris, qui a mis son spectrographe IR à ma disposition.
- Mme HOUELLE et M. HESPEL, du Service de M. le Professeur J.GUY, pour l'exécution des spectres infrarouges.
- M. le Pharmacien-Colonel A. BOUQUET et M. le Pharmacien-Capitaine DEBRAY, qui nous ont fourni la matière première de ces recherches.
- MM. P. POIRIER et R. BERRET, de l'U.C.L.A.F., ainsi que M. R. LEVY, Directeur du Service Central d'Analyse du C.N.R.S., pour les déterminations microanalytiques.

J'adresse, tout particulièrement, mes remerciements à M. E. FELLION dont la collaboration amicale m'a été précieuse dans les extractions et séparations d'alcaloïdes.

Je tiens à témoigner ma reconnaissance aux membres du Laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris et de l'Institut des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette pour le concours qu'ils m'ont apporté.

- M. R. GOUTAREL, Directeur Scientifique au Centre National de la Recherche Scientifique.

- M. A. LE HIR, Professeur, M. J. POISSON, Maître de Conférences, Mlle M. CHOIX, Assistante, M. P. POTIER, Chargé de Recherches, M. M. CHAIGNEAU, Maître de Recherches, M. M. ROBBA, Maître de Conférences.

Mme M. PLAT, MM. A. CAVE, M. PLAT, F. PUISIEUX, Maîtres de Conférences.

M. Xavier MONSEUR qui m'a prodigué son temps et son expérience avec la plus extrême gentillesse, au cours de l'impression de ce travail.

Mlle M. COLIN qui a exécuté l'exemplaire final de ce travail.

Mmes, Mlles et MM. M. LEBOEUF, T. T. LUONG, M. SEILLER, B. ROQUES, J. L. POUSSEUR, Assistants.

Mmes, Mlles, MM. R. BEUGELMANS, A. CAVE, N. CHAUVEAU, J. P. HUSSON, C. KAN, F. KHUONG-HUU, J. PARELLO, Chargés de recherches.

MM. M. KOCH, Y. HAMMOUDA.

Mmes et Mlles T. BARREAU, C. CONREUR et M. ROUAT.

Il m'est agréable de pouvoir remercier encore :

M. le Professeur FRANQUET, Directeur Honoraire

M. le Professeur LEULIER, Professeur Honoraire

M. le Professeur L. VILDE, Directeur de l'Ecole Nationale de
Médecine et de Pharmacie de Reims

M. M. QUIRIN, Professeur à l'Ecole Nationale de Médecine et de
Pharmacie de Reims,

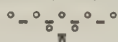
qui ont bien voulu faciliter mes recherches.

M. M. AUROUSSEAU, Professeur, et MM. R. DOURIS, J. DUCHENE,
J. GARDENT, M. LECLERC, M. CHOISY, Maîtres de Conférences
à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims.

Je tiens à remercier tout particulièrement M. G. LEDOUBLE,
Chef de travaux pratiques à l'Ecole Nationale de Médecine et de Phar-
macie de Reims ; Madame J. GARNIER-GOSSET, Chef de travaux
pratiques et mes camarades assistants, Mmes et Mlles O. ALBERT,
M. C. APPERT-COLLIN, S. CHOISY, MM. P. LATHUILLIERE, F.
QUIRIN.

Nous ne saurions oublier le concours qui nous a été apporté
par MM. M. LECRIVAIN et R. POURIL, qu'ils en soient remerciés.

CHAPITRE I



EXTRACTION DES ALCALOÏDES

L'étude chimique du Picralima nitida Stapf (Apocynacées) débute, en 1915, avec la note de HOLMES (14) qui relève la présence d'alcaloïdes dans les graines.

En 1926, CLINQUART (15) extrait de ces graines une substance cristallisée, ultérieurement identifiée à l'akuammine.

Mais, il faut attendre 1932 pour que le savant britannique T.A. HENRY, après une étude préliminaire pratiquée avec T.M. SHARP, en 1927, mette au point une méthode d'extraction qui lui permette d'isoler huit produits définis (1) (2) : l'akuammine, l'akuammigine, la pseudo-akuammigine, l'akuammicine, la pseudo-akuammicine, l'akuammidine, l'akuammiline et l'akuamménine.

En 1960, LÉVY (16) reprend la méthode générale d'extraction décrite par HENRY, mais à la séparation des alcaloïdes, par cristallisation ou salification fractionnée, mis en œuvre par le chimiste britannique, il substitue la chromatographie sur colonne d'alumine.

Par cette méthode, la pseudo-akuammicine, l'akuammiline et l'akuamménine ne sont pas isolées.

C'est, toutefois, à cette époque que G.F. SMITH et P.N. EDWARDS, en Grande-Bretagne, étudiant un lot de Picralima, d'une provenance différente, isolent la pseudo-akuammicine et en déterminent la structure (12).

A l'issue de ces travaux, l'étude du Picralima nitida est poursuivie au sein de l'équipe française :

Au laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris, outre les alcaloïdes déjà décrits, trois alcaloïdes nouveaux sont isolés des graines du Picralima nitida : la picraline (17), l'alcaloïde Y (identifié à la désacétylpicraline) * et l'alcaloïde Z (identifié à la désacétylakuammiline) dont l'étude constitue l'objet principal de cette thèse.

Parallèlement à ces recherches, G. LEDOUBLE, à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims, étudie la composition des racines et des feuilles et en isole deux alcaloïdes nouveaux : des racines, la picracine (18) ; des feuilles, la picraphylline (18), dont il détermine la structure (19), ainsi qu'un second alcaloïde de structure connue, la mélinonine-A (18) (27). Il pratique, en outre, une extraction des graines et met au point une technique de séparation et d'identification des alcaloïdes qu'elles contiennent, au moyen de la chromatographie sur couche mince, mono et bidimensionnelle (20).

La méthode d'extraction employée est résumée dans le tableau I.

* - A la même époque, G.F. SMITH et A. Z. BRITTEN isolaient également la picraline et la désacétylpicraline (21).

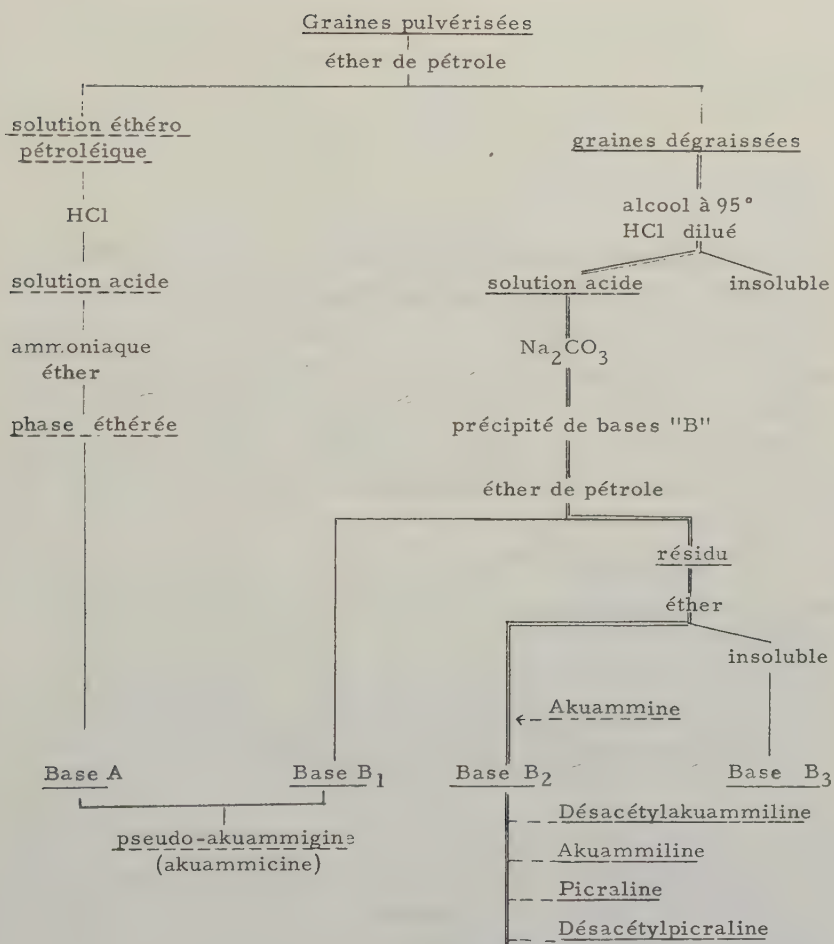


tableau I

Le détail en est fourni dans la thèse de Doctorat en Pharmacie de G. LEDOUBLE (20).

Seule sera exposée ici l'extraction des alcaloïdes qui intéressent ce travail.

Les graines préalablement dégraissées par l'éther de pétrole sont épuisées par lixiviation au moyen d'éthanol à 95°. Les solutions alcooliques, concentrées sous vide dans un évaporateur rotatif, laissent un résidu à consistance d'extrait mou. Le résidu est repris par de l'acide chlorhydrique 0,5 N. La suspension obtenue est filtrée sur kieselguhr et le filtrat, alcalinisé par addition d'une solution aqueuse de carbonate disodique, fournit les bases alcaloïdiques sous forme d'un précipité "B".

Ce précipité "B" est épuisé dans un appareil de Soxhlet, d'abord par l'éther de pétrole qui fournit les bases B₁, puis par de l'éther qui fournit les bases B₂.

La concentration progressive de la solution éthérée permet d'isoler successivement l'akuammiline et la picraline.

Le résidu obtenu, après filtration et évaporation jusqu'à siccité, est chromatographié sur colonne d'alumine. Les fractions éluées par le mélange benzène 90 - éther 10 contiennent l'akuammiline qui est isolée à l'état de son chlorhydrate cristallisé.

Les fractions éluées par le mélange benzène 80 - éther 20 contiennent la désacétylakuammiline. Ces fractions rechromatographiées permettent d'isoler la désacétylakuammiline à l'état amorphe.

Les fractions éluées par l'éther contiennent la picraline qui cristallise spontanément par concentration du solvant.

Les fractions éluées par éther 99 -méthanol 1 contiennent un mélange de picraline et de désacétylpicraline. Ces fractions sont rechromatographiées sur alumine, la picraline est éluée par le mélange benzène 50 -éther 50 et la désacétylpicraline par l'éther.

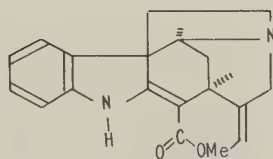
Mais, il faut noter, dès maintenant, que l'étude chimique des alcaloïdes mineurs du Picralima nitida a été compliquée, et même quelquefois interrompue par les difficultés provenant des faibles rendements extractifs. C'est ainsi qu'il a fallu traiter environ 10kg de graines pulvérisées pour obtenir seulement 300mg d'akuammiline.

Notons également que la fraîcheur et le bon état des graines influent fortement sur les rendements en alcaloïdes totaux et aussi sur leur composition. Ainsi, la désacétylakuammiline n'a été isolée qu'au cours de la dernière extraction, que nous avons effectuée à partir de graines fraîches arrivées par avion d'Abidjan.

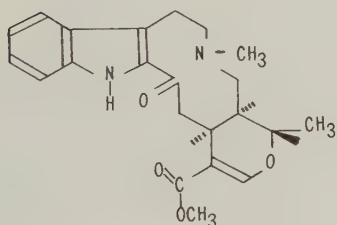
A l'issue de ces travaux, les constantes physiques des alcaloïdes du Picralima nitida, actuellement connus, peuvent être rassemblées dans le tableau II. Leurs structures sont reproduites dans le tableau III, qui tient compte des résultats exposés dans la suite de ce travail.

Alcaloïdes	F	$[\alpha]_D^{20}$	Isolément	Structure
akuammicine	186°	- 735° MeOH	(2) graines	(8) (11) (22) (74)
pseudo-akuammicine	186°	0°	(2)	(12)
akuammidine	255°	+ 24° MeOH	(2) graines	(9)
akuammigine	113°	- 44° EtOH	(2) graines	(5)
pseudo-akuammigine	165°	- 35° EtOH	(2) graines	(10) (23) (13) (24)
akuammine	315° (bloc)	- 67° MeOH	(2) graines	(13)
akuammiline	160°	+ 48° MeOH	(2) graines	(25)
désacétylakuammiline		+ 14° MeOH	(26) graines	(26)
picraline	180°	- 124° MeOH	(17) graines	(23) (21) (26)
désacétylpicraline	197°	- 119° CHCl ₃	(21) graines	(23) (21)
akuamménine	225° picrate		(2) graines	
mélinonine-A	265°	- 124° MeOH	(18) feuilles	(27)
picraphylline	255°	- 37° CHCl ₃	(18) feuilles	(19)
picracine	145°		(18) racines	

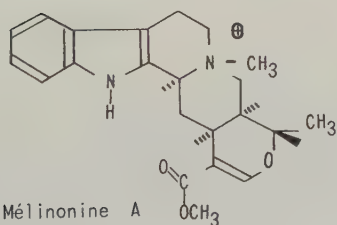
TABLEAU II



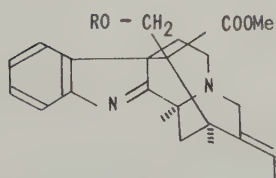
Akuammicine



Picraphylline

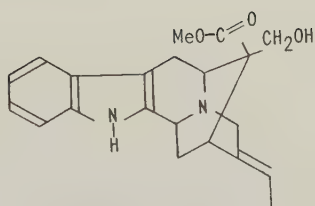


Mélinonine A

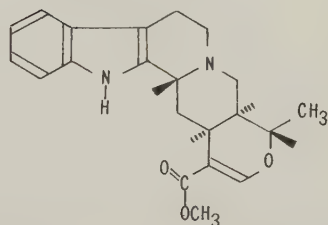


R = CO-Me Akuammine

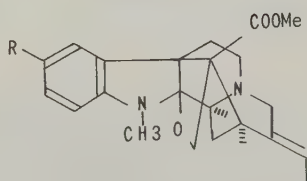
R = H Désacétylakuammine



Akuamidine

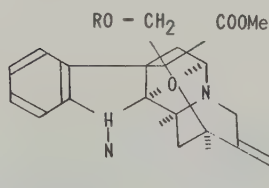


Akuammine



R = H Pseudo-akuammine

R = OH Akuammine

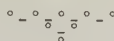


R = CO-Me Picraline

R = H Désacétylpicraline

TABLEAU III

CHAPITRE II



PSEUDO-AKUAMMIGINE ET AKUAMMINE

I - TRAVAUX DE HENRY - (1) (2)

La pseudo-akuammigine est l'un des huit alcaloïdes découverts par HENRY (2), en 1932, dans les graines du Picralima nitida, Stapf (Apocynacées).

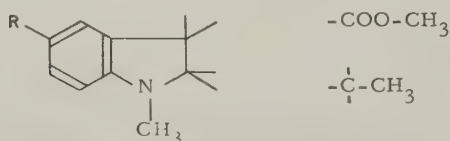
Des valeurs analytiques inexactes avaient tout d'abord conduit cet auteur à attribuer à un autre alcaloïde du Picralima nitida, l'akuammigine, la formule erronée $C_{22}H_{26}O_3N_2$. C'est ce qui explique la dénomination : pseudo-akuammigine dont fut dotée la base $C_{22}H_{26}O_3N_2$, F 165°, $[\alpha]_D^{20} - 35^\circ$ (éthanol) qui n'est cependant pas isomère de l'akuammigine dont la formule exacte est $C_{21}H_{24}O_3N_2$.

La formule brute de l'akuammine $C_{22}H_{26}O_4N_2$, F 259°, $[\alpha]_D^{20} - 66,7^\circ$ (méthanol) se distingue de celle de la pseudo-akuammigine par la présence d'un atome d'oxygène supplémentaire.

Ces deux alcaloïdes possèdent un chromophore indolinique et, suivant HENRY, l'akuammine ne se différencierait de la pseudo-akuammigine que par la présence d'un groupement phénol sur le cycle A.

Ces deux bases contiennent un groupement C-CH₃, un groupement N-CH₃ et un groupement O-CH₃, engagé dans une fonction -COOCH₃. Cette dernière fonction s'accorde avec la présence, dans leurs spectres I.R. d'une bande à 1738cm⁻¹ dans la région des carbonyles.

Ces résultats permettent de donner une formule partielle pour ces deux alcaloïdes.



R = H Ψ-akuammigine

R = OH Akuammine

II - TRAVAUX DE ROBINSON - (51) (28)

En 1954, Sir Robert ROBINSON et A. F. THOMAS reprennent l'étude de ces alcaloïdes (28). Ils en complètent les analyses spectrales et fonctionnelles. Par action de l'hydruure de lithium et d'aluminium sur la pseudo-akuammigine, ils obtiennent un alcool : le pseudo-akuammigol auquel la formule C₂₁H₂₆O₂N₂ est assignée*.

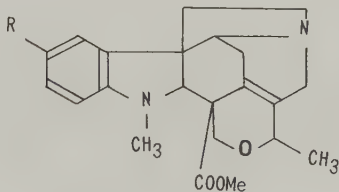
* - Nous verrons ultérieurement que cette formule est erronée.

Cela semble confirmer la présence, dans la molécule de pseudo-akuammigine, d'un groupement ester méthylique transformé en alcool primaire dans le pseudo-akuammigol.

La distillation de la pseudo-akuammigine sur poudre de zinc fournit de l'éthyl-3 pyridine.

ROBINSON constate, enfin, une différence significative de pK entre la pseudo-akuammigine et le pseudo-akuammigol parallèle à celle existant entre la strychnine et la strychnidine.

Guidé par ces résultats et par des hypothèses biogénétiques, ROBINSON propose, en 1954, les formules 1a et 2a pour la pseudo-akuammigine et l'akuammine.



1a R = H Pseudo-akuammigine

2a R = OH Akuammine

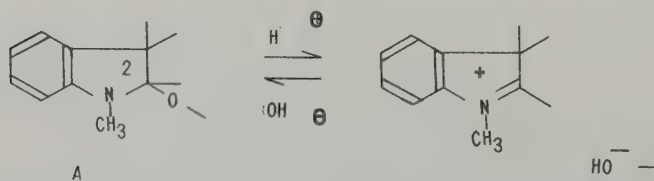
Il faut attendre encore une dizaine d'années pour que l'étude de ces alcaloïdes soit reprise par JANOT, LE MEN et LÉVY, en France, (10) et par G.F. SMITH et JOULE (13) en Grande-Bretagne.

III - TRAVAUX DE JANOT, LE MEN ET LÉVY-(10)

Après avoir confirmé les résultats de HENRY et de ROBINSON concernant l'analyse élémentaire et fonctionnelle de ces deux bases, ces auteurs réfutent l'hypothèse de structure de ROBINSON, manifestement en opposition avec la règle de BREDT.

En effet, si le spectre UV de la pseudo-akuammigine est bien de type indolinique en milieu neutre ou alcalin, il subit, par passage en milieu chlorhydrique 5M, un intense déplacement bathochrome. Cette transformation est réversible et la neutralisation de la solution chlorhydrique régénère la pseudo-akuammigine.

Ce phénomène est rapporté à la formation d'un chromophore indoléninium (29) et conduit à penser que ces alcaloïdes possèdent l'enchaînement A.

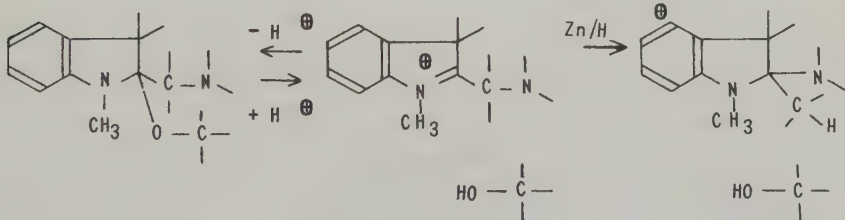


La formule du pseudo-akuammigol $C_{21}H_{26}O_2N_2$ est corrigée en $C_{21}H_{28}O_2N_2$ et s'explique par la réduction du groupement carboxylique en alcool primaire, accompagnée de l'hydrogénolyse du groupement aminoacétal, impliquant le carbone 2.

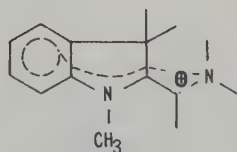
Cette même fonction aminoacétal est également réduite par l'action du zinc en milieu sulfurique 5N, avec formation d'un dérivé appelé hydrogéo-pseudo-akuammigine.

Le spectre UV de ce dérivé subit en milieu chlorhydrique 5M, et contrairement à ce qui était observé pour la pseudo-akuammigine, un net déplacement hypsochrome qui est rapporté à la présence de l'enchaînement $\Phi-N-C-N$ (30) (31).

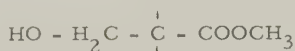
En conséquence, l'hydrogéo-pseudo-akuammigine résulte d'une transposition et le schéma réactionnel suivant est suggéré :*



* - Un cation non classique pourrait constituer une étape intermédiaire de cette réaction.

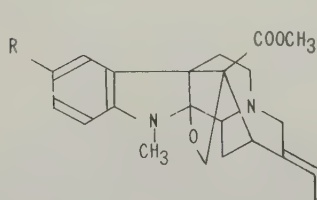


L'hydrogéo-pseudo-akuammigine subit une réaction de type rétroaldolisation, avec élimination des éléments du formaldéhyde. Cela permet de préciser la nature primaire du groupement alcoolique nouvellement créé dans ce dérivé, ainsi que ses relations avec le groupement ester méthylique initial.



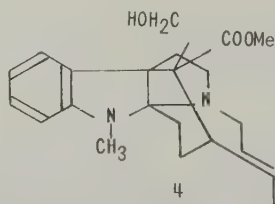
Enfin, l'existence d'une chaîne éthylidène est établie (13).

Sur la base de ces résultats, JANOT, LE MEN et LÉVY proposent, dès 1961, les structures 1, 2, 3 et 4 pour la pseudo-akuammigine, l'akuammine, le pseudo-akuammigol et l'hydrogéo-pseudo-akuammigine respectivement.

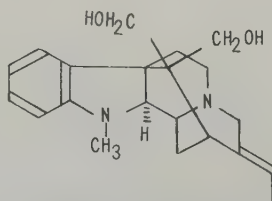


1 R = H Pseudo - akuammigine

2 R = OH Akuammine



Hydrogéo-Ψ akuammigine



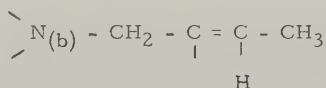
3 Pseudo-akuammigol

La pseudo-akuammigine constituerait ainsi le premier terme d'un type nouveau d'alcaloïdes indoliques ^{*}, dont le squelette serait apparenté à celui de l'échitamine.

IV - TRAVAUX DE SMITH ET JOULE - (13) (24)

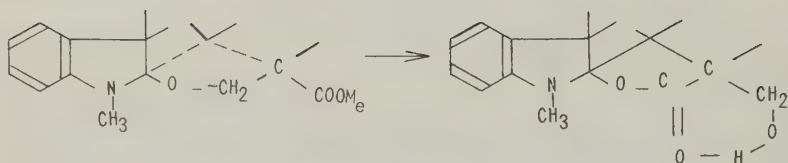
SMITH et JOULE interprètent de la même façon que l'équipe française les modifications du spectre UV de la pseudo-akuammigine et la formation du pseudo-akuammigol (13).

De plus, par une réaction de type Emde, pratiquée sur l'iodométhylate de pseudo-akuammigine, ces auteurs confirment la présence d'une chaîne éthyldène et précisent ses relations avec l'atome d'azote N_(b) :



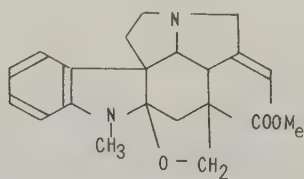
Ils étudient, en outre, l'hydrolyse chlorhydrique de la pseudo-akuammigine dans des conditions drastiques (chauffage en tube scellé d'une solution de pseudo-akuammigine dans l'acide chlorhydrique 3 N, pendant 8 heures à la température de 80°). Ils obtiennent, dans ces conditions, un dérivé appelé apo-pseudo-akuammigine, comportant une fonction lactone, et pour lequel la structure partielle B est avancée.

^{*} - L'expression "alcaloïdes indoliques" souvent utilisée dans cet exposé, est prise dans son sens le plus large et n'implique pas nécessairement la nature typiquement indolique du chromophore.



B

Au terme de sa thèse (1961), JOULE propose, pour la pseudo-akuammigine, la formule 1_b (32).



1_b

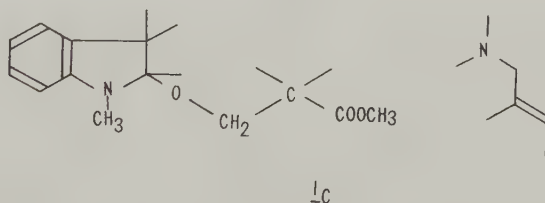
Les auteurs britanniques confirment aussi, par une corrélation chimique, la relation déjà supposée entre l'akuammine et la pseudo-akuammigine (13). La réduction par le nickel de Raney, sous atmosphère d'azote, du O-tosylate d'akuammine et de la pseudo-akuammigine conduit à un dérivé commun : l'iso-dihydro-pseudo-akuammigine.

Ce dérivé unique n'est autre que l'hydrogéo-pseudo-akuammigine 4 décrite par JANOT, LE MEN et LÉVY et qui possède l'enchaînement $\text{O} - \text{N} - \text{C} - \text{N}$ (10).



L'akuammigne et la pseudo-akuammigne possèdent donc le même squelette.

Ainsi, lorsque ce travail a été entrepris, deux formules étaient proposées pour la pseudo-akuammigne. Celle, 1, de JANOT, LE MEN et LÉVY (10) et celle, 1b, de SMITH et JOULE (13). Elles comportent en commun des enchaînements partiels bien établis au moyen d'arguments chimiques et qui sont rassemblés dans la formule 1c.



Mais aucune preuve certaine n'est donnée à l'appui des squelettes. D'un côté, la formule de JOULE ne permet pas d'expliquer la formation de l'enchaînement $\Phi - N - C - N$. De l'autre, la formule de JANOT, LE MEN et LÉVY s'accorde mal, en apparence, avec l'obtention d'apo-pseudo-akuammigne.

Notre travail n'a pas porté spécifiquement sur la pseudo-akuammigine et l'akuammine ; nous avons seulement préparé, pour l'étude par spectrographie de masse, le dérivé deutérié sur le carbone 3 de l'hydrogéo-pseudo-akuammigine par action de $\text{SO}_4\text{D}_2/\text{D}_2\text{O}$ Zn sur la pseudo-akuammigine, ce qui a permis de confirmer l'intervention d'une transposition et de justifier le schéma réactionnel proposé par LÉVY.

Nous verrons, dans la suite de cet exposé, comment nous avons pu indirectement apporter des preuves décisives en faveur de la structure 1 de la pseudo-akuammigine par l'étude successive des alcaloïdes mineurs du Picralima nitida : la picraline et l'alcaloïde Y d'une part, l'akuammiline et l'alcaloïde Z d'autre part.

CHAPITRE III



PICRALINE ET ALCALOIDE Y

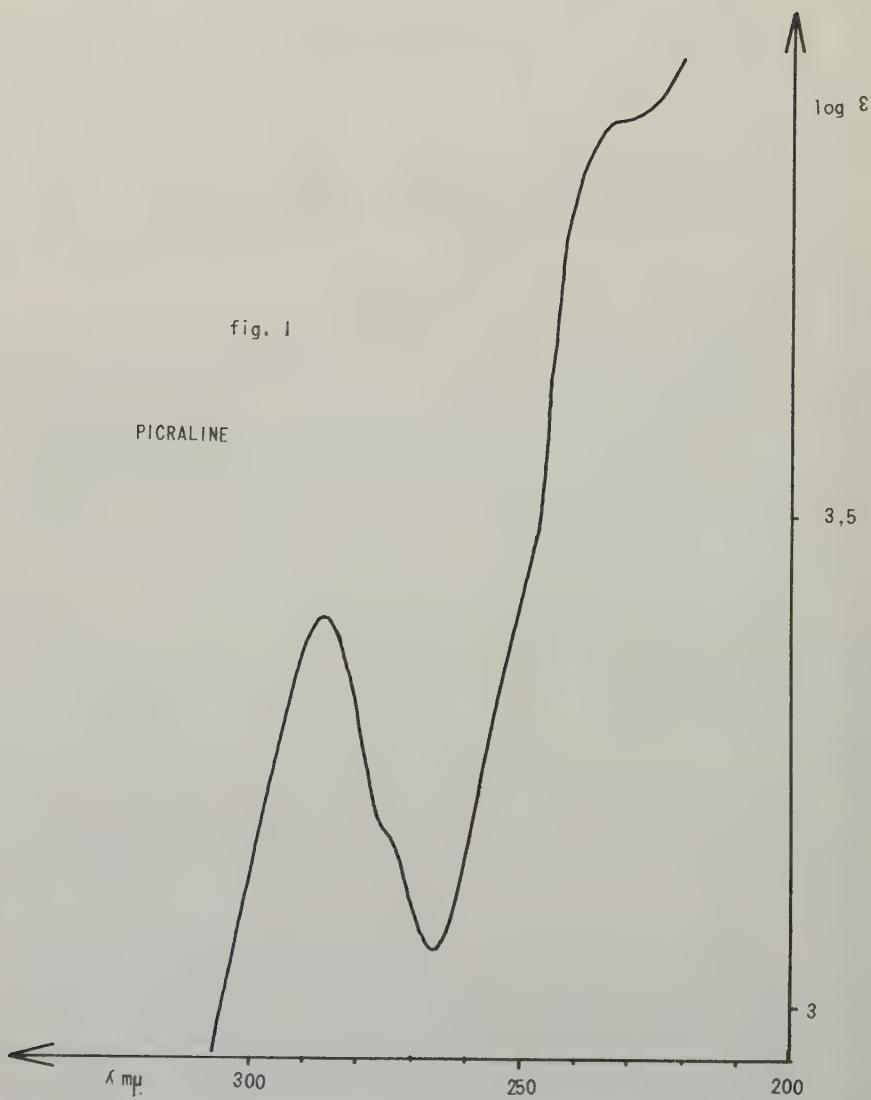
I - PICRALINE : Analyse fonctionnelle et spectrale ; structure partielle

La picraline se présente sous la forme de fines aiguilles blanches qui fondent instantanément sur le bloc de Maquenne à 180-182° et possède un pouvoir rotatoire lévogyre : $[\alpha]_D^{20} = -124^\circ$ (méthanol).

L'analyse laisse hésiter entre plusieurs formules, les plus probables étant $C_{23}H_{26}O_5N_2$ et $C_{23}H_{28}O_5N_2$, mais la détermination du poids moléculaire par spectrographie de masse permet de lever l'incertitude:

Si la picraline est introduite par le système habituel dans le spectrographe de masse, le pic de masse la plus élevée apparaît à m/e 392, ce qui devrait correspondre, d'après l'analyse, à $(M-H_2O)^+$.

Par contre, avec le système d'introduction directe (entièrement en verre) (37), le pic de masse la plus élevée est situé à m/e 410, ce qui établit de façon formelle la formule globale $C_{23}H_{26}O_5N_2$.



En milieu alcoolique neutre, le spectre UV de la picraline (fig. n°1) est de type indolinique : max à λ_{μ} ($\log \epsilon$) 232 (3,88), 287 (3,41). Ce spectre n'est pas modifié en milieu alcalin, ni en milieu acide chlorhydrique 5 M, mais dans l'acide perchlorique à 70% on observe un déplacement bathochrome important, max à λ_{μ} ($\log \epsilon$), 241 (5,5), 246 (5,4), 310 (6,2) *.

Ce phénomène montre la formation en milieu très acide d'un chromophore de type indoléninium (29), il suggère, parallèlement à ce qui avait été observé dans le cas de la pseudo-akuammigine, la présence, dans la molécule de picraline, d'un groupement oxygéné sur le carbone 2.

Mais ici, la difficulté de passage à la forme indoléninium traduit une nette différence de comportement entre les deux alcaloïdes.

C'est ainsi que l'action du zinc amalgamé en milieu sulfurique qui, dans le cas de la pseudo-akuammigine, aboutissait à la formation de l'hydrogéo-pseudo-akuammigine (hydrogénolyse du pont aminoacétalique accompagnée d'une transposition) s'est soldée, dans le cas de la picraline, par un échec, la picraline étant récupérée en fin d'expérience.

* - Ce dernier résultat a été d'abord acquis par G. F. SMITH.

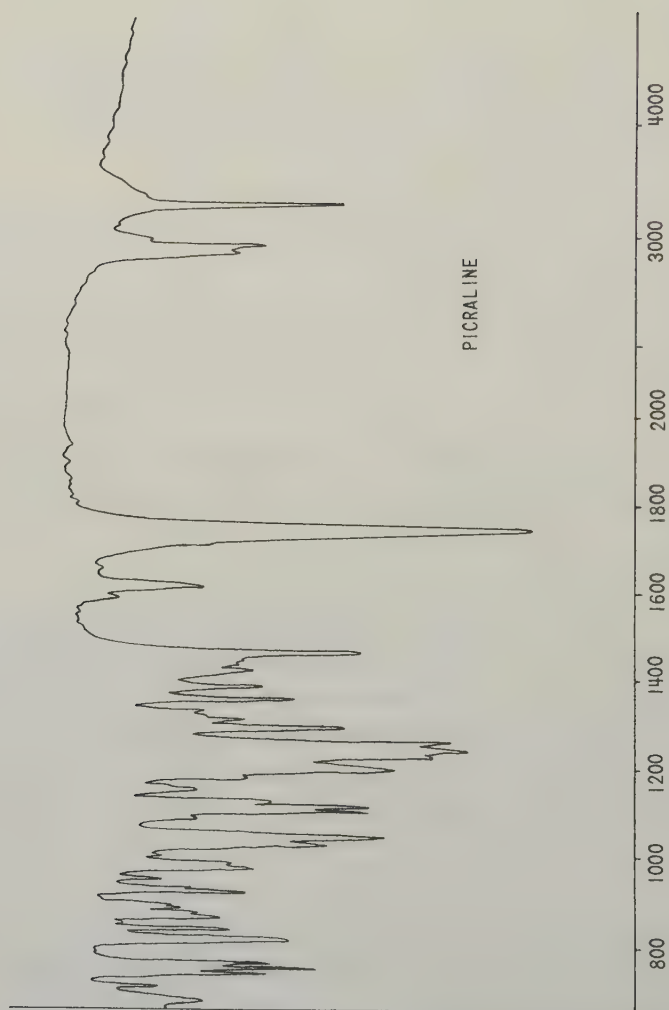


fig. 2

On peut en déduire que, si la présence d'une fonction carbinolamine au voisinage de l'azote indolique est certaine, celle-ci est sans doute substituée et engagée dans une liaison inaltérée en milieu alcalin et difficile à rompre en milieu acide.

Les analyses fonctionnelles révèlent l'existence d'un groupement méthoxyle et d'un atome d'hydrogène mobile.

Le dosage des groupements " $\text{C}-\text{CH}_3$ " par la méthode de Kuhn-Roth modifiée (34) montre la formation de 2 molécules d'acide acétique par molécule de picraline.

Cependant, la saponification de la picraline, suivie de distillation des acides volatils formés, permet de mettre en évidence (par chromatographie sur papier) et de doser une molécule d'acide acétique.

Ainsi se trouve établie l'existence dans la molécule de picraline d'un groupement acétylé saponifiable et d'un groupement C-méthyle.

Cette remarque, jointe à l'existence d'une bande à 1730cm^{-1} dans le spectre IR (fig. 2), flanquée d'un épaulement à 1715cm^{-1} et d'une bande à 1250cm^{-1} , ainsi que l'absence de bande amide permet d'affirmer la présence d'un groupement $\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$.

Le pic carbonyle principal à 1730cm^{-1} laisse présager l'existence de l'une des 4 fonctions suivantes : cétone, aldéhyde, ester ou delta lactone.

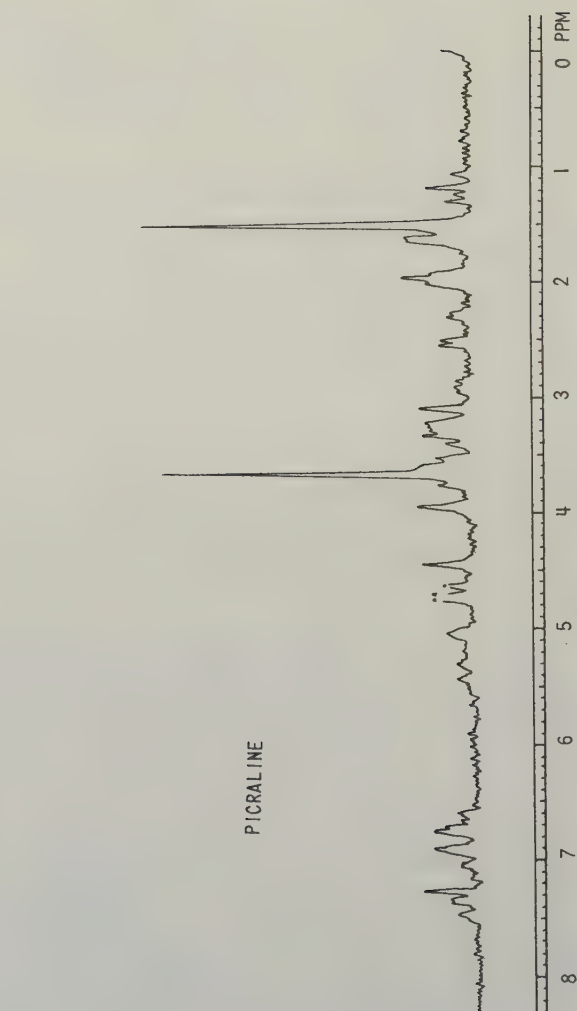


fig. 3

La picraline, ne présentant aucune des propriétés caractéristiques des cétones et aldéhydes, semble donc comporter une fonction trivalente ester, vraisemblablement du type COO-CH_3 , pour tenir compte du O-CH_3 , ou une fonction delta lactone.

Bien que l'existence d'un groupement COO-CH_3 soit probable, aucune preuve chimique de la présence d'un tel groupement n'a pu être apportée. On verra, dans la suite de cet exposé, que l'hydrolyse alcaline douce de la picraline conduit à une désacétylation et une rétroaldolisation en laissant intact le groupement COO-CH_3 supposé. Mais, si l'on force les conditions réactionnelles, il en résulte des transpositions et la formation de plusieurs produits.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (fig. 3) de la picraline confirme les éléments structuraux précités : on y trouve, en effet, entre 6,5 et 7,5ppm un ensemble de sept pics principaux, correspondant à 4 protons aromatiques, attribuable à l'enchaînement du benzène orthodisubstitué. La position du singulet (3 protons) à 3,67ppm s'accorde avec la présence d'un méthyle lié à un oxygène et pouvant faire partie d'un groupement COO-CH_3 . Un large signal, à 8ppm, disparaissant après traitement avec D_2O , précise que l'atome d'azote indolinique est libre.

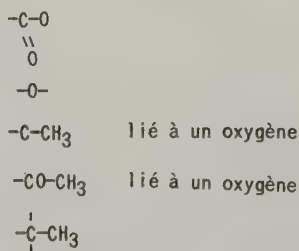
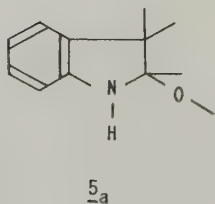
De part et d'autre de 1,58ppm, on trouve deux signaux, 6 protons au total, dont l'un doit représenter les 3 protons du méthyle du groupement O-CO-CH_3 (signal fortement déplacé dans les hauts champs), l'autre signal correspondant au C-méthyle.

On note encore l'existence d'un quartet centré sur 5,4ppm et correspondant à un seul proton oléfinique *.

L'intégration du spectre calculée sur la base de 4 protons dans la région de 7,5ppm indique un total de 26 protons et s'accorde avec la formule $C_{23}H_{26}O_5N_2$.

Enfin, malgré la présence vraisemblable d'une double liaison (proton oléfinique), la picraline n'est pas hydrogénable à la température ordinaire, en présence de platine Adams.

Les éléments structuraux déjà acquis peuvent être rassemblés dans la formule partielle 5a.



* - Le détail du spectre de résonance magnétique nucléaire de la picraline sera exposé à la fin de ce travail.

II - ALCALOÏDE Y (DESACETYL PICRALINE) : Analyse fonctionnelle et spectrale, structure partielle.

L'alcaloïde Y, F 197°, $[\alpha]_D^{20} - 119^\circ$ (chloroforme) se présente sous forme de tablettes quadrangulaires *.

L'analyse conduit à la formule $C_{21}H_{24}O_4N_2$ qui se trouve confirmée par une détermination du poids moléculaire ($M^+ = 368$) au moyen de la spectrographie de masse (système d'introduction directe).

Son spectre UV, très voisin de celui de la picraline, est de type indolinique en milieu éthanolique neutre, max à $\lambda_{m\mu}$ ($\log \epsilon$) 232 (3,77), 287 (3,44). Il est pratiquement inchangé en milieux alcalin et acide chlorhydrique 5 M ; par contre, en milieu acide chlorhydrique concentré, il subit un déplacement bathochrome important : max à $\lambda_{m\mu}$ ($\log \epsilon$) 241 (3,74), 246 (3,72), 310 (3,80).

Son spectre IR est peu différent de celui de la picraline : il s'en distingue essentiellement par l'absence de bande acétoxy à 1250cm^{-1} et d'épaulement à 1715cm^{-1} .

Sur le spectre de résonance magnétique nucléaire (fig. n°4), le signal dû au méthyle du groupement O-CO-CH₃ a disparu et démasque ainsi le doublet du C-CH₃ dont la constante de couplage ($J = 7\text{cps}$) est identique à celle du quartet du proton oléfinique centré à 5,4ppm et s'accorde parfaitement avec l'existence d'une chaîne éthyliène de type $>C = CH-CH_3$.

* - La burnamine, alcaloïde de *Hunteria eburnea* (71), a été identifiée (35) à la désacétylpicraline.

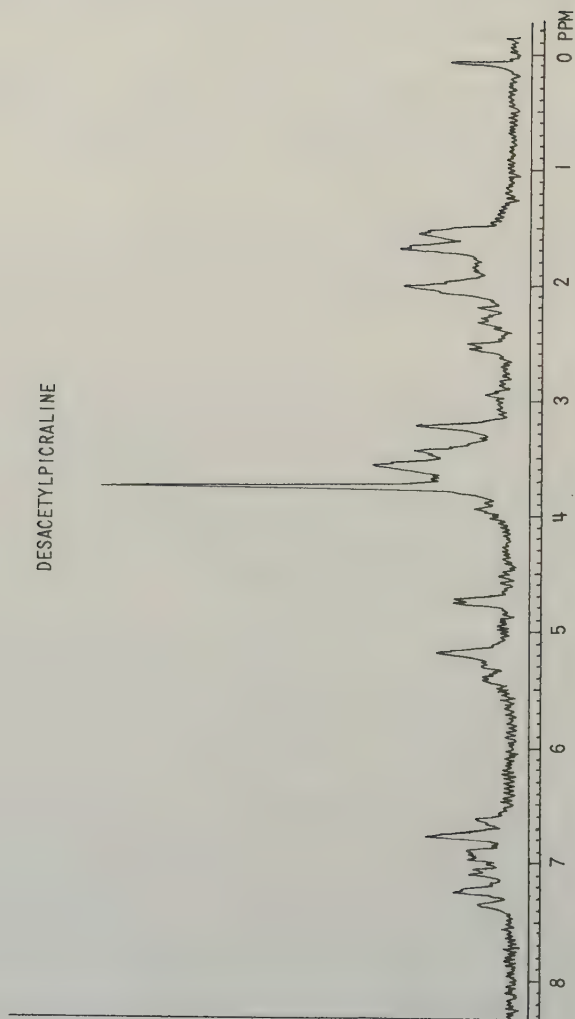


fig. 4

En dehors de cette différence, les spectres de résonance magnétique nucléaire de la picraline, $C_{23}H_{26}O_5N_2$, et de l'alcaloïde Y, $C_{21}H_{24}O_4N_2$, sont très voisins.

Ces analogies et la différence de (CH_2-CO) existant entre les formules moléculaires de ces deux alcaloïdes conduisent à penser que l'alcaloïde Y est identique à la désacétylpicraline, et incitent à tenter une corrélation chimique.

III - CORRELATION ENTRE LA PICRALINE ET L'ALCALOÏDE Y (DESACETYL PICRALINE) : Structures partielles.

Si les essais d'acétylation de l'alcaloïde Y par l'anhydride acétique en présence de pyridine ont été infructueux, en revanche, l'hydrolyse chlorhydrique de la picraline, en milieu méthanolique, conduit à deux produits.

Le produit le plus polaire, F 300°, coloré en jaune, est, de ce fait, désigné sous le nom de flavopicraline. Il répond à la formule $C_{20}H_{22}O_3N_2$ confirmée par spectrographie de masse ($M^+ = 336$). Son spectre UV en milieu éthanolique neutre présente deux maximums à $\lambda_{\text{m}\mu}$ ($\log \epsilon$) 245 (4, 14), 390 (3, 90) et son spectre IR, une bande importante à 1750cm^{-1} . Il s'agit d'un dérivé ayant subi un réarrangement et dont la structure sera précisée au chapitre V.

Le produit le moins polaire correspond, d'après l'analyse, $C_{21}H_{26}O_4N_2$, à la désacétylpicraline attendue.

Les constantes physiques, $F\ 197^\circ$; $[\alpha]_D^{20} - 119^\circ$ (chloroforme) et les spectres UV, IR, de R.M.N. et de masse sont identiques à ceux de l'alcaloïde Y.

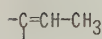
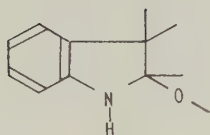
Ainsi, cette corrélation chimique établit de façon certaine que l'alcaloïde Y est identique à la désacétylpicraline.

Nous avons vu précédemment que la désacétylpicraline donne naissance en milieu chlorhydrique concentré au chromophore indolé-ninium. Or G.F. SMITH a montré que la désacétylpicraline peut être récupérée avec un rendement de 84% après un chauffage de 3 heures dans ce milieu (21).

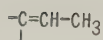
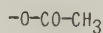
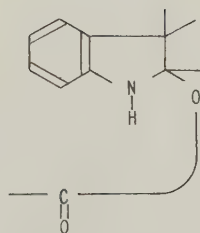
Ce résultat élimine la possibilité de la présence des groupements $O-CH_3$ ou $O-CO-CH_3$ sur le carbone 2 de la picraline.

L'existence d'une fonction anhydride d'acide étant improbable et compte tenu de l'existence de 5 atomes d'oxygène (et de la chaîne éthylidène), l'hypothèse structurale de la picraline peut être représentée à présent par 5b ou 5'b (et celles de la désacétylpicraline par des formules analogues (H à la place de $\begin{array}{c} C-CH_3 \\ || \\ O \end{array}$)

Mais, nous allons voir que l'étude de la réduction de cet alcaloïde par l'hydruure de lithium et d'aluminium va remettre en question l'arrangement possible des groupements fonctionnels.



5_b



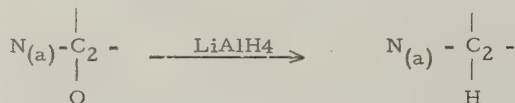
5'_b

IV - PICRALINOL : Nouvelles structures partielles de la picralinc.

Par réduction au moyen de l'hydruure double de lithium et d'aluminium, la picraline et la désacétylpicraline naturelle conduisent à un même produit : le picralinol.

Le picralinol, F 244°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 150^\circ$ (chloroforme) se présente sous la forme de tablettes quadrangulaires. L'analyse conduit à la formule $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$ qui se trouve confirmée par spectrographie de masse M^+ à m/e 326.

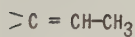
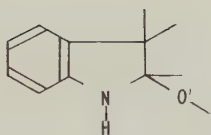
Son spectre UV est typiquement indolinique en milieu alcoolique neutre, max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ ($\log \epsilon$) 245 (3,94), 295 (3,67) et ne subit pas de variation importante en milieu alcalin ou acide, ce qui semble indiquer que le carbone 2 voisin de l'azote $N_{(a)}$ ne porte plus de groupement oxygéné :



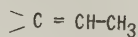
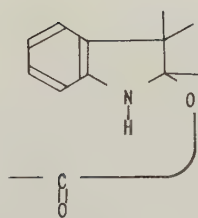
Sur le spectre IR, on note la disparition de la bande carbonyle à 1730cm^{-1} et sur le spectre de résonance magnétique nucléaire la disparition du signal à 3,75ppm, attribuable au groupement $\text{O}-\text{CH}_3$.

Mais, la comparaison des formules globales de la désacétylpicraline ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$) et du picralinol ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$) fait ressortir le départ des éléments de CO_2 et pose un problème : en effet, la réduction du groupement ester en alcool primaire (diminution de deux degrés d'oxydation) et celle du groupement carbinolamine voisin de $N_{(a)}$ (diminution de un degré d'oxydation) devraient conduire à une diminution globale de trois degrés d'oxydation. C'est-à-dire qu'en tenant compte du départ du groupement méthyle on aurait dû constater la perte de CO et le gain de H_2 et aboutir à la formule $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$.

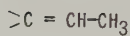
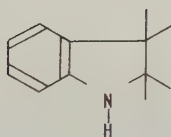
Ainsi, les formules 6b et 6'b supposées représenter la désacétylpicraline auraient dû conduire respectivement à 7a ou 7'a pour le picralinol.



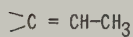
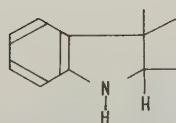
6 b



6' b



7 a



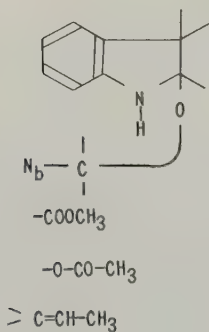
7' a

* - Le fait que le picralinol ne conserve pas de groupement méthoxylé permettrait déjà d'éliminer pour la picraline la formule partielle 5'b et pour la désacétylpicraline 6'b.

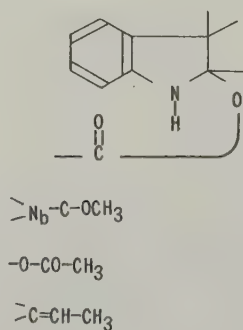
Puisque le picralinol ne comporte que deux atomes d'oxygène, c'est qu'une réduction supplémentaire est donc intervenue. Celle-ci prouve qu'il existe dans la picraline une fonction divalente restée jusqu'ici ignorée et susceptible d'être attaquée par l'hydrure de lithium et d'aluminium.

La différence très significative de pK entre la picraline : 6,1 (23) et le picralinol : 8,15 (21) conduit immédiatement à envisager l'existence d'une seconde fonction carbinolamine au voisinage du $N_{(b)}$.

Les éléments structuraux jusqu'ici déterminés sont maintenant compatibles avec seulement deux formules partielles pour la picraline : 5c et 5'c.

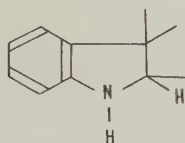


5c

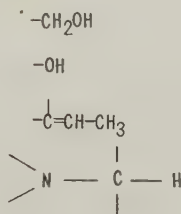


5'c

Ces deux formules partielles conduisent à écrire le picralinol sous la forme suivante : 7b.



7b



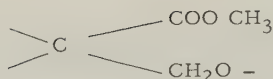
Nous allons préciser maintenant le mode d'enchaînement de la chaîne carbonylée et de la fonction $-O-CO-CH_3$.

V - DESACETYLDESFORMOPICRALINE ET DESFORMOPICRALINOL :

Extension des structures partielles de la picraline.

La formation d'un dérivé acétonide du picralinol (21) laisse présager une proximité des fonctions alcools, présentes dans ce dérivé.

Par ailleurs, les fortes analogies spectrales existant entre le pseudo-akuammigol et le picralinol, pouvaient laisser supposer l'existence, dans la désacétylpicraline, d'un groupement du type suivant analogue à celui rencontré dans la pseudo-akuammigine.



Un essai de rétroaldolisation par la méthode au tertiobutylate de potassium a conduit à un échec (voir chapitre III, partie IX).

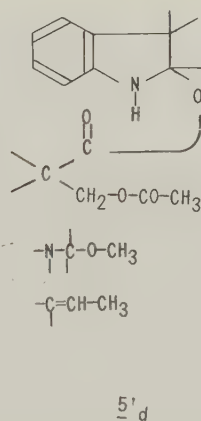
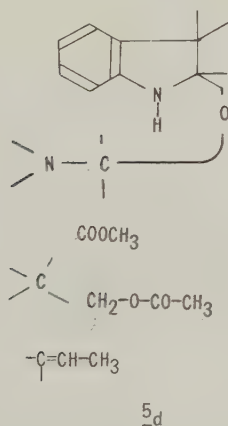
Mais, le simple chauffage de la désacétylpicraline avec de la potasse méthanolique engendre le départ des éléments du formaldéhyde avec formation d'un dérivé cristallisé appelé désacétyl~~des~~formopicaline, 8, F 215°, $[\alpha]_D^{20} - 51^\circ$ (méthanol), répondant à la formule $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$, confirmée par spectrographie de masse M^+ à m/e 338 $\star$.

Ce résultat est important puisqu'il prouve que l'hydroxyle acétylé dans la picraline fait partie d'une fonction alcool primaire et que ce groupement $\text{CH}_2\text{-OCOCH}_3$ est porté par le même atome de carbone que la fonction ester ou lactone.

De plus, l'examen du spectre de résonance magnétique nucléaire de la désacétyl~~des~~formopicaline (un singulet à 3,75ppm attribuable à 3 protons d'un groupement méthyle lié à un oxygène) permet d'affirmer que cette réaction d'élimination s'est effectuée sans inversion de la configuration du carbone porteur des fonctions alcool et ester (ou lactone).

$\star$ - G.F. SMITH et A.Z. BRITTEN (21) notent que, dans le cas de l'échitamine (36), l'akuammidine (9) et isodihydro-pseudo-akuamigine (10), la réaction de rétroaldolisation s'effectue dans des conditions plus vigoureuses. Pourtant, il s'agit bien d'une desformylation (38) (39). Cela est confirmé par l'obtention, à partir de la désacétylpicraline, dans les conditions d'une oxydation par l'acide chromique, du picralinal, lequel contient un groupement aldéhydique. Un court chauffage du picralinal dans la potasse méthanolique conduit à la picrinine (désacétyl~~des~~formopicaline) et sa réduction par KBH_4 à la désacétylpicraline.

Ce nouveau résultat conduit à étendre les formules partielles de la picraline à 5d ou 5'd.



Par réduction au moyen de l'hydruure de lithium et d'aluminium, la désacétyldesformopicraline ($C_{20}H_{22}O_3N_2$) conduit à un alcool non cristallisé : le desformopicralinol, 9, $[\alpha]_D^{20} - 26^\circ$ (méthanol) répondant à la formule $C_{19}H_{24}ON_2$, établie par spectrographie de masse et dont l'iodométhylate cristallisé, F 285° , a été préparé et analysé ($C_{20}H_{27}ON_2I$).

La perte de CO_2 , le gain de H_2 et la diminution de trois degrés de valence au cours de cette réaction, corroborent le phénomène constaté dans le cas de la picraline et l'existence de la fonction carbinolamine voisine de $N_{(b)}$.

Plusieurs dérivés du desformopicalinol ont été préparés en vue d'une étude approfondie par spectrographie de masse.

Par traitement avec l'anhydride acétique en présence de pyridine, il y a formation d'un dérivé diacétylé comme le montre l'analyse $C_{23}H_{28}O_3N_2$, confirmée par spectrographie de masse ($M^+ = 380$).

Le spectre UV, max à $\lambda_{m\mu}$ ($\log \epsilon$) 252 (3,97), 278 (3,51) de type N-acyl indoline et le spectre IR, bandes à 1740cm^{-1} et 1665cm^{-1} , montrent qu'il s'agit d'un dérivé O, N diacétylé, 10.

Ceci confirme le fait que l'azote indolinique de la picraline est libre.

Par contre, par action de l'acide formique dans l'anhydride acétique, il se forme un dérivé monoformylé, F_{228° , $[\alpha]_D^{20} - 232^\circ$ (méthanol), répondant à la formule $C_{20}H_{24}O_2N_2$, confirmée par spectrographie de masse ($M^+ = 324$) et dont le spectre UV : max à $\lambda_{m\mu}$ ($\log \epsilon$) 252 (3,64), 285 (3,53) et le spectre IR indiquent qu'il s'agit du dérivé $N_{(a)}$ formylé, 11.

La réduction de ce dernier dérivé au moyen de l'hydrure de lithium et d'aluminium conduit au $N_{(a)}$ méthyl-desformopicalinol, 12, dont le pic de masse la plus élevée ($M^+ = 310$) s'accorde avec la formule $C_{20}H_{26}ON_2$.

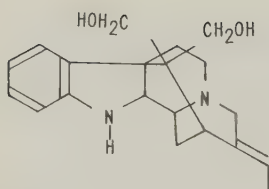
VI - CORRELATION ENTRE LA PICRALINE ET LA PSEUDO-AKUAMMIGINE : Hypothèses de structure pour la picraline.

Le picralinol précédemment préparé par réduction de la picraline au moyen de l'hydrure de lithium et d'aluminium présente des analogies frappantes avec l'alcool obtenu par la même méthode à partir de la pseudo-akuammigine, 1 : le pseudo-akuammigol, 3 (10).

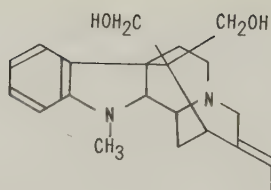
Leurs spectres UV indiquent, dans les deux cas, la présence du chromophore indolinique et leurs spectres IR sont très semblables notamment dans la zone d'identification entre 700 et 1500cm⁻¹.

De plus, leurs spectres de résonance magnétique nucléaire ne se différencient que par l'absence du pic attribuable à N-CH₃ dans le spectre du picralinol. Enfin, leurs spectres de masse présentent de frappantes similitudes (voir tableau IV) : la plupart des pics se trouvant décalés de 14 unités de masse.

Ces déplacements et l'ensemble des analogies spectrales signalées indiquent que le picralinol et le pseudo-akuammigol possèdent une structure identique et ne se différencient que par la présence dans ce dernier d'un groupement méthyle fixé sur l'azote indolinique. Le picralinol serait donc le N_(a) déméthyl pseudo-akuammigol. Sur la base de l'hypothèse de structure, 3, proposée (10) pour le pseudo-akuammigol, le picralinol serait alors représenté par la formule 7.



7 Picralinol



3) Pseudo-akuammigol

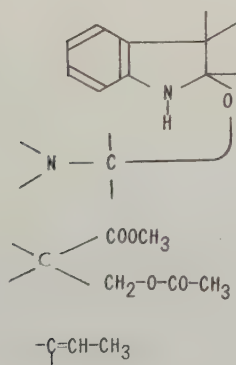
Ceci incite à tenter de préparer le pseudo-akuammigol à partir du picralinol par la méthode de $N_{(a)}$ méthylation qui s'est avérée efficace dans le cas du desformopicralinol.

La formylation du picralinol fournit un dérivé 13, non isolé à l'état cristallisé, répondant à la formule $C_{23}H_{26}O_5N_2$, confirmée par spectrographie de masse ($M^+ = 410$) et dont le spectre UV de type N-acyl indoline (max à $\lambda_{m\mu}$ 252, 280) et le spectre IR (bandes à 1705 et 1655cm^{-1}) indiquent qu'il s'agit d'un dérivé O, O, N-triformylé. Son spectre de résonance magnétique nucléaire confirme ce fait par la présence de trois pics distincts dans la région des champs faibles (7,78 ; 8,05 ; 8,38 ppm) attribuables au proton de chacun des trois groupements formyle fixés.

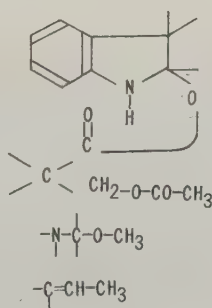
La réduction de ce dérivé au moyen de l'hydrure de lithium et d'aluminium conduit à un produit cristallisé $C_{21}H_{28}O_2N_2$, F 201° , $[\alpha]_D^{20} - 210^\circ$ (éthanol) qui a pu être effectivement identifié au pseudo-akuammigol par ses constantes physiques et spectrales (UV, IR et masse).

Ainsi, cette importante corrélation entre la picraline et la pseudo-akuammigine, jointe à celle déjà établie entre la picraline et l'alcaloïde Y (désacétylpicraline) prouvent que ces alcaloïdes sont construits sur le même squelette et ont même configuration absolue.

Sur la base de l'hypothèse de structure 1, proposée par JANOT, LE MEN et LÉVY, pour la pseudo-akuammigine, la corrélation effectuée entre la picraline et la pseudo-akuammigine va permettre d'étendre les formules partielles 5d ou 5'd de la picraline.

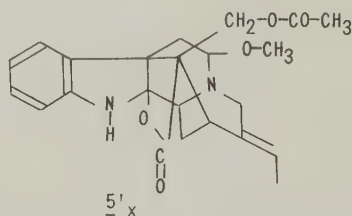
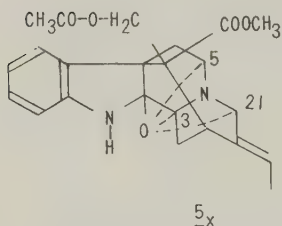


5 d



5' d

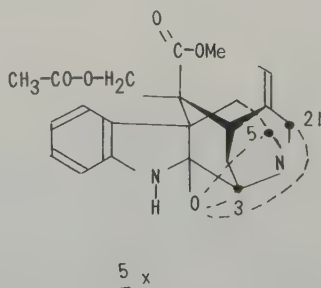
La picraline serait représentée par les formules 5x ou 5'x.



Mais, l'examen du spectre IR de la picraline, en particulier la position à 1730cm^{-1} de la bande carbonyle, exclut la possibilité d'une structure 5'x de type γ lactone.

Il en résulte que la picraline peut être représentée par la formule 5x avec les trois possibilités de rattachement de l'oxygène sur un carbone en α de $\text{N}_{(b)}$.*

-
- * - La stéréochimie du carbone 16, précisée sur 5x a été choisie :
 - en raison du déplacement très accusé du signal du méthyle du groupement O-CO-CH_3 occasionné par la position du CH_3 au-dessus et au voisinage du benzène.
 - Après examen des modèles, la position équatoriale du groupement COO-CH_3 par rapport au cycle C est en accord avec la conservation de son orientation au cours de la réaction de desformylation qui engendre la désacétylidesformopicraline.



L'étude des spectres de masse des alcools et autres dérivés de la picraline va permettre de fixer cette position de rattachement.

VII - SPECTRES DE MASSE.

La spectrographie de masse a été d'un précieux secours au cours de cette étude, soit que les analyses classiques conduisent à des incertitudes (dans le cas de la picraline par exemple), soit que la faible quantité de produit disponible ne permette pas de procéder à l'analyse (c'est le cas notamment du $N_{(a)}$ méthyl-desformopicralinol).

L'interprétation isolée du seul spectre de masse de la picraline demeure encore incertaine et ne sera pas abordée ici car elle ne permet pas de tirer des conclusions nettes susceptibles de légitimer ou d'infirmer la structure proposée pour cet alcaloïde.

Par contre, à ce stade des recherches, trois dérivés du même type se trouvent disponibles : le pseudo-akuammigol, 3, le picralinol, 7, ($N_{(a)}$ déméthyl pseudo-akuammigol) et le desformopicralinol, 9.

Pour faciliter l'interprétation de leur spectre, les dérivés suivants deutériés ont été préparés :

- d_3 -pseudo-akuammigol, 3₃, obtenu par action de $LiAlD_4$ sur la pseudo-akuammigine.
- d_4 -picralinol, 7₄ obtenu par action de $LiAlD_4$ sur la picraline.
- d_4 -pseudo-akuammigol, 3₄, obtenu à partir du d_4 -picralinol par formylation suivie de réduction par $LiAlH_4$

- Le d₁-desformopicalinol, 9₁, obtenu par action de KOD/MeOD/D₂O sur la désacétylpicaline suivie de l'action de LiAlH₄.
- Le N_(a) méthyl desformopicalinol, 12, obtenu à partir du desformopicalinol par une réaction de formylation suivie de réduction par LiAlH₄.
- Le desformopicalinane, 14, dont la préparation sera exposée au sous chapitre IX.

Quelques remarques peuvent être immédiatement tirées de la valeur du pic moléculaire M⁺ et des pics voisins.

Ainsi, la différence de 3 unités de masse entre les pics moléculaires du pseudo-akuammigol, 3, et du d₃ pseudo-akuammigol, 3₃, s'accorde avec la nature des groupements fonctionnels connus :

Le groupement ester COO CH₃ donne CH₂OH ou CD₂OH
et la fonction carbinolamine voisine du N_(a)

$$N_{(a)} - \overset{|}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{O} - \text{R} \quad \text{donne} \quad N_{(a)} - \overset{|}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{H} \quad \text{ou} \quad N_{(a)} - \overset{|}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{D}$$

Dans le cas du picalinol, 7, et du d₄-picalinol, 7₄, la différence de quatre unités de masse s'accorde également avec nos hypothèses.

Le groupement ester COOCH₃ donne CH₂OH ou CD₂OH
La fonction aminoacétal voisine de N_(a) :

$$N_{(a)} - \overset{|}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{O} - \text{R} \quad \text{donne} \quad N_{(a)} - \overset{|}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{H} \quad \text{ou} \quad N_{(a)} - \overset{|}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{D}$$

et la fonction aminoacétal voisine de N_(b) :

$$N_{(b)} - \overset{|}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{O} - \text{R} \quad \text{donne} \quad N_{(b)} - \overset{|}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{H} \quad \text{ou} \quad N_{(b)} - \overset{|}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{D}$$

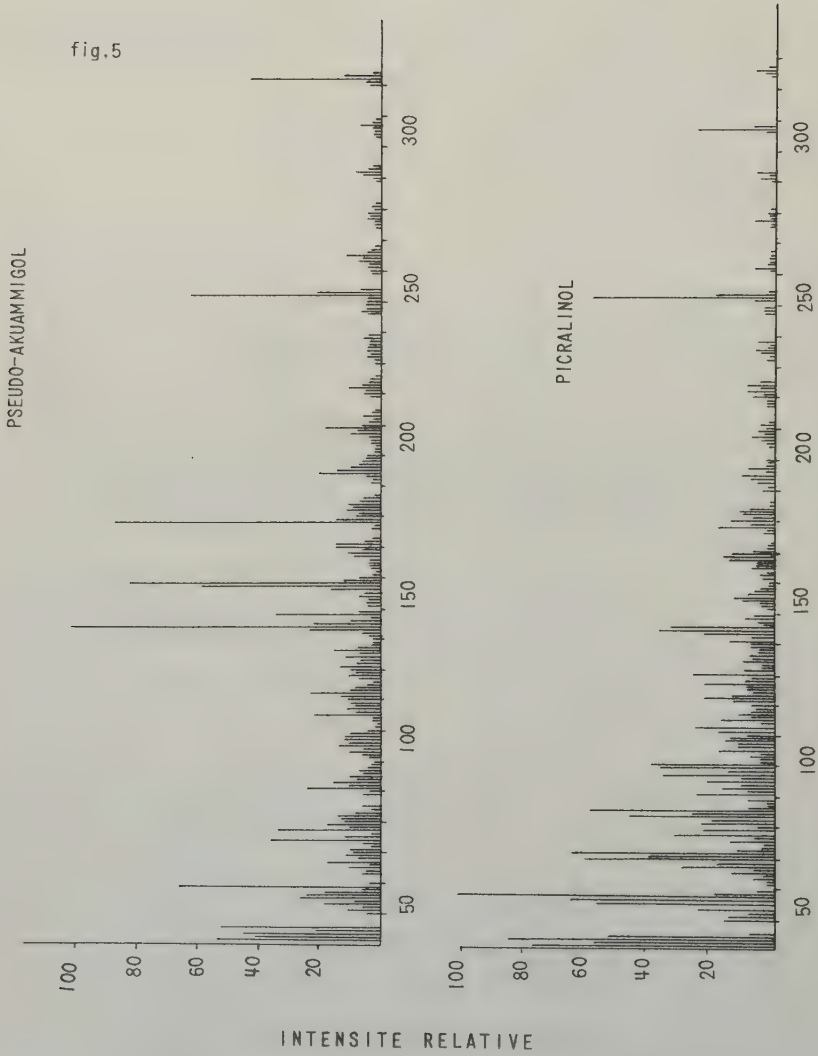
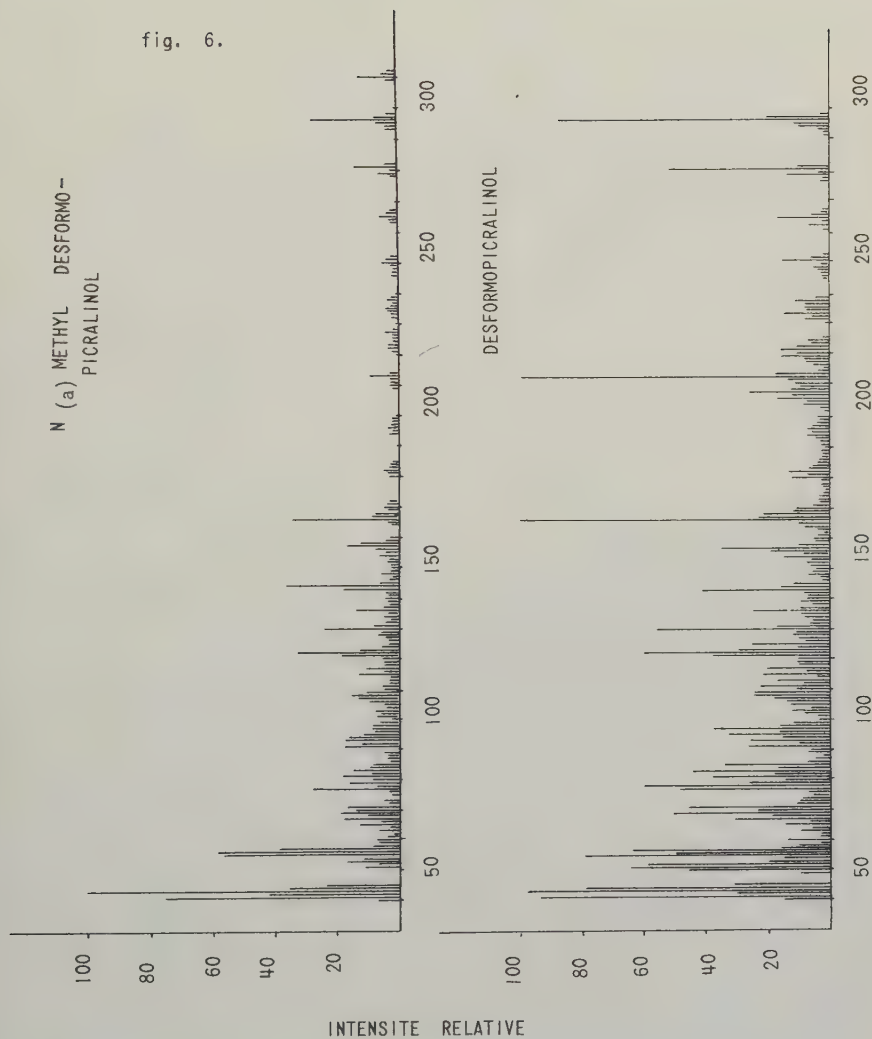
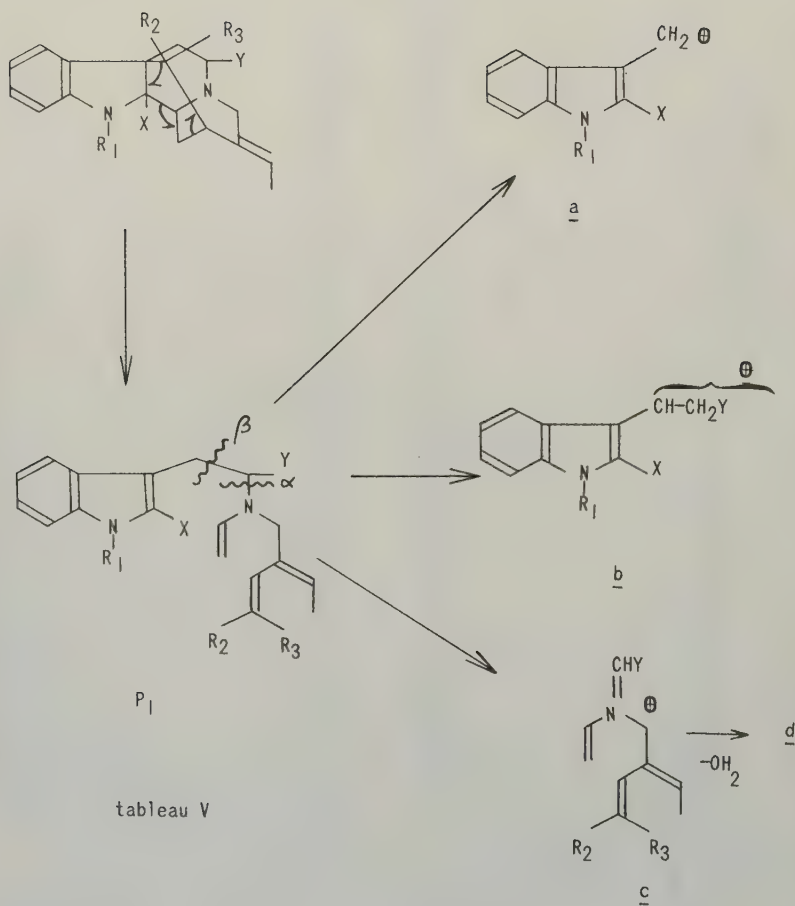


fig. 6.





Sur le spectre du pseudo-akuammigol, 3, on trouve un pic $(M - 31)^+$ partagé entre les pics $(M - 31)^+$ et $(M - 33)^+$ sur le spectre du d₃-pseudo-akuammigol, 33. Ils sont interprétés par le départ de CH₂OH ou de CD₂OH.

Pour l'interprétation des autres pics, deux mécanismes de fragmentation sont proposés.

1) - Premier mécanisme :

Il s'agit d'un mécanisme général du type rétro-Diels, fréquemment rencontré dans les cas des alcaloïdes indoliques et dirigé par la tendance à l'aromatisation du système indolinique.

Le transfert électronique concerté, dans le cycle C, figuré par les flèches (*) dans le tableau V, conduit à l'intermédiaire P₁.

Le clivage hautement favorisé en β engendre l'ion a indolique et l'ion c complémentaire (rupture allylique ou en β de l'azote N_(b))

$$M = \underline{a} + \underline{c}$$

Alors que le clivage en α, moins favorisé, engendre l'ion b.

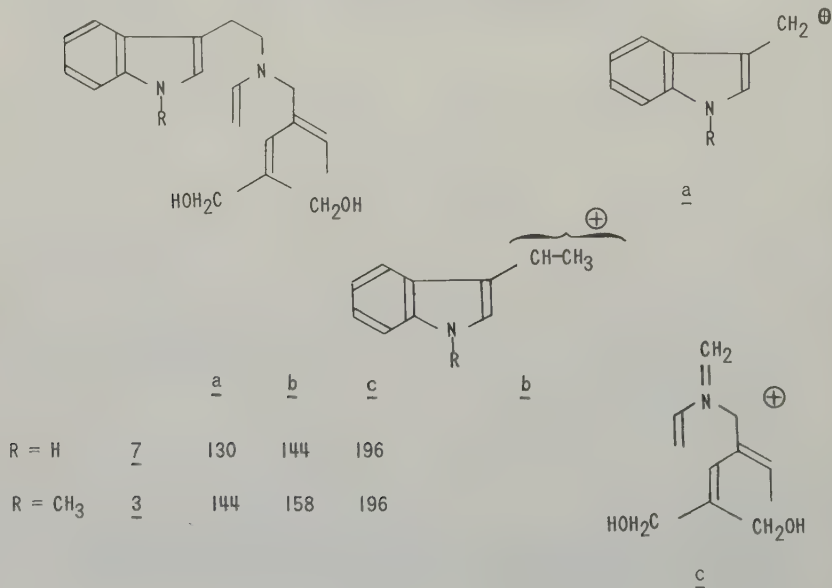
De plus, l'ion c, dans le cas des alcools (R₂ ou R₃ = CH₂OH), donne naissance à un ion d = c - 18, sans doute par perte d'une molécule d'eau dans l'appareil.

(*) - Suivant la suggestion de Carl DJERASSI (37), les transferts mettant en jeu un seul électron ont été représentés par une flèche à une seule branche ("hameçon").

Comme il apparaît sur le tableau IV, les ions a m/e 144 et b m/e 158 du pseudo-akuammigol, 3, (ions indoliques) passent respectivement à 145 et 159 dans le d₃ pseudo-akuammigol, 3₃, et confirment la fixation d'un atome de deutérium sur le carbone 2 par deutérolyse de la fonction carbinolamine en α de l'azote N_(a).

De la même façon, les ions c m/e 196 et d m/e 178 du pseudo-akuammigol, 3, (ions non indoliques comportant la fonction alcool primaire) passent à 198 et 180 dans le d₃ pseudo-akuammigol, 3₃.

Comme il fallait s'y attendre, les ions a et b du picralinol 7 sont situés respectivement à m/e 130 et 144 et accusent ainsi une diminution de 14 unités de masse, expliquée par le remplacement du groupement méthyle fixé sur l'azote par un atome d'hydrogène. Les ions c et d sont, par contre, situés au même endroit que dans le pseudo-akuammigol, c'est-à-dire à m/e 196 et 178.



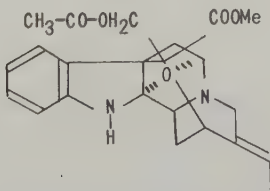
Mais l'étude du spectre de masse du d_4 picralinol, 7₄ va apporter des renseignements supplémentaires.

Comme dans le cas du d_3 pseudo-akuammigol, 3₃, l'ion a à m/e 130 du picralinol, 7, passe à m/e 131 dans le d_4 picralinol, 7₄, ce qui confirme la fixation d'un atome de deutérium sur le carbone 2 par deutérololyse de la fonction carbinolamine en α de l'azote $N_{(a)}$.

L'ion complémentaire c et l'ion d qui en dérive s'accroissent de trois unités de masse chacun ; 196 devient 199 et 178 devient 181.

De plus, l'ion b de son côté s'est accru de 2 unités de masse. Or, l'ion b ne comporte en commun avec l'ion c que le carbone C_5 . C'est donc ce carbone 5 qui porte le quatrième atome de deutérium du d_4 picralinol 7₄.

Ainsi, la fonction carbinolamine au voisinage de $N_{(b)}$ qui avait été établie sur la base des résultats chimiques se trouve maintenant localisée sur le carbone 5 et la formule de la picraline devient 5.

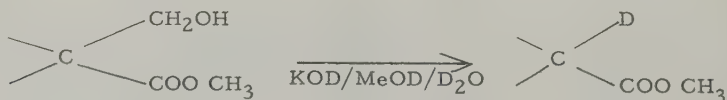


5 Picraline

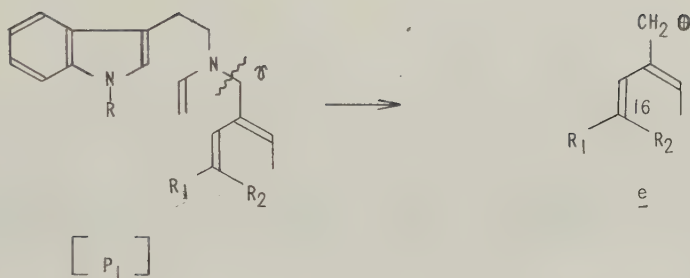
Les spectres de masse du desformopicalinol, 9, du d_1 desformopicalinol, 9₁ et du $N_{(a)}$ méthyl-desformopicalinol, 12, sont en accord avec les résultats déjà notés.

Comme dans la comparaison des spectres du picralinol et du pseudo-akuammigol, le desformopicalinol 9 et le $N_{(a)}$ méthyl-desformopicalinol, 12, présentent une différence de 14 unités de masse pour les pics indoliques a et b : a passe de 130 à 144 et b de 144 à 158. Cette différence s'explique par le remplacement de l'hydrogène fixé sur l'azote indolinique par un groupement méthyle ($NH/N-CH_3$), alors que l'ion c est situé au même endroit à m/e 166, mais possède 30 unités de masse de moins que le pic c observé dans le pseudo-akuammigol ou le picralinol ($CH/C-CH_2OH$).

La comparaison des spectres du desformopicalinol, 9, et du d_1 desformopicalinol, 9₁, montre l'identité des pics a et b indoliques situés respectivement à m/e 130 et 144 et l'augmentation d'une unité de masse du pic non indolique c, qui, de m/e 166, passe à m/e 167. Ceci s'explique, comme nous l'avons déjà noté, par le mode de préparation de la d_1 désacétyl-desformopicaline qui fixe au cours d'une réaction de rétroaldolisation un atome de deutérium sur le carbone 16.



Dans le premier mécanisme proposé sur le tableau V, un troisième clivage (7) peu favorisé conduit à l'ion e.



Cet ion e comprend le carbone 16 et varie donc en fonction des diverses transformations effectuées dans la partie non indolinique de la molécule. Ainsi, e qui se trouve situé à m/e 111 dans le desformopicalinol, 9, et le N_(a) méthyl-desformopicalinol, 12, subit une baisse de 16 unités de masse (CH₂OH/CH₃) dans le desformopicalinane, 14, m/e 95, alors que dans le picralinol, 7, lui-même, e est situé à m/e 141 (C-H/C-CH₂OH);

	R ₁	R ₂	<u>e</u>
<u>12</u>	H	CH ₂ OH	m/e 111
<u>14</u>	H	CH ₃	m/e 95
<u>7</u>	CH ₂ OH	CH ₂ OH	m/e 141

2) - Deuxième mécanisme :

Un deuxième mécanisme de fragmentation du pseudo-akuammigol et de ses dérivés est proposé. Il consiste dans le transfert de l'hydrogène porté par le carbone 14, s'accompagnant de l'ouverture du cycle C. La perte, ultérieure du carbone 16 et de ses substituants, conduit à l'ion f, dans lequel un réarrangement des doubles liaisons est possible.

Le clivage en β de l'azote quaternarisé dans l'ion f conduit à un ion g.

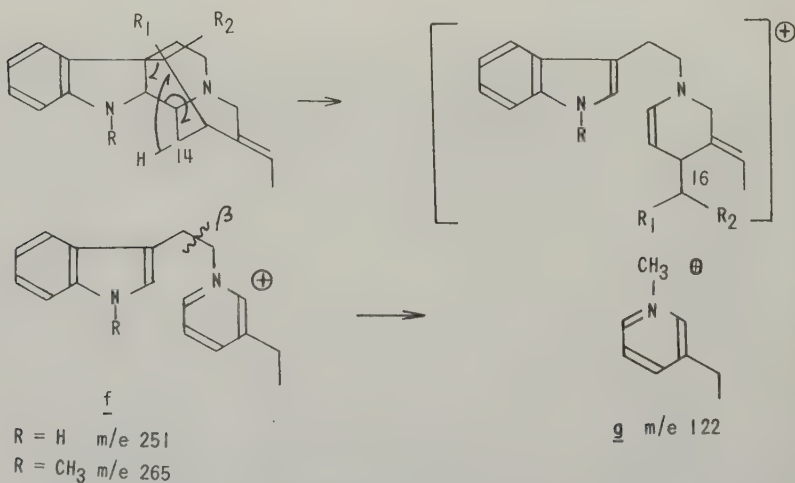


tableau VI

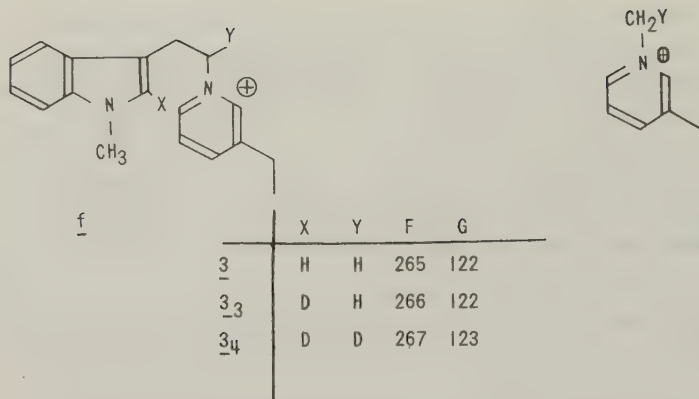
Bien qu'il n'ait pas été possible de marquer les protons portés par la carbone 14 pour affirmer ce mécanisme en toute certitude, son intervention semble logique pour expliquer l'apparition de l'ion f.

L'ion f ne comportant plus le carbone 16 fonctionnalisé reflètera par contre les variations effectuées sur l'azote indolinique. Ainsi, dans le desformopicalind, 2, et le desformopicalinane, 14, l'ion c est situé à m/e 251, alors que dans le pseudo-akuammigol, 3, ou le N_(a) méthyl-desformopicalinol, 12, il est situé à 265 ce qui constitue une différence de masse de 14 unités.

Dans tous ces composés, l'ion g, engendré par f, est situé à m/e 122.

Mais, si l'on compare les spectres du pseudo-akuammigol, 3, du d₃ pseudo-akuammigol, 3₃, et du d₄ pseudo-akuammigol, 3₄, (préparé à partir du d₄ picralinol), on remarque, comme il fallait s'y attendre, une élévation de une unité de masse pour l'ion f dans le d₃ pseudo-akuammigol, 3₃, qui provient du deutérium fixé en position 2, lors de la deutérololyse de la fonction carbinolamine intéressant N_(a). Par contre, si l'on étudie le spectre du d₄ pseudo-akuammigol, 3₄, l'ion f s'est accru de 2 unités de masse, ce qui s'explique par la fixation de 2 atomes de deutérium, l'un en position 2, lors de la deutérololyse de la fonction carbinolamine intéressant N_(a), et l'autre, sur un carbone voisin de N_(b) lors de la deutérololyse de la fonction carbinolamine voisine de cet azote. Or, l'ion g s'est accru aussi d'une unité de masse m/e 123 et cet ion ne possède en commun avec l'ion f que le carbone 5.

C'est donc le carbone 5 qui porte le deuxième atome de deutérium présent dans l'ion f du spectre du d₄ pseudo-akuammigol, 3₄.



Ainsi, ces résultats corroborent la fonctionnalisation des positions 2 et 5 de la picraline et sont en plein accord avec la formule 5 proposée.

3) - Autres pics importants :

Tableau de ces pics

	M ⁺	<u>h</u> = M-83	<u>i</u> = M-15
desformopicralinol	296	213	281
d ₁ desformopicralinol	297	214	282
desformopicralinane	280	197	265
N _(a) méthyl-desformopicralinol	310	227	295

TABLEAU VII

1° - Pic h -

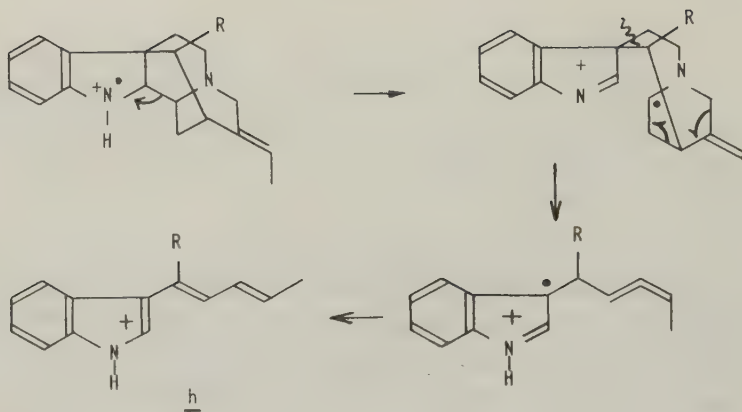
Sur tous les dérivés réduits provenant de la désacétyl-desformopicaline, 8, ainsi que dans le N_(a) méthyl-desformopicalinol, on observe un pic h à M-83.

Le mécanisme engendrant cette perte n'est pas encore complètement élucidé, mais les remarques suivantes peuvent être tirées de l'examen des spectres du desformopicalinol, 9, du d₁ desformopicalinol, 9₁ du desformopicalinane, 14, et du N_(a) méthyl-desformopicalinol, 12. Le départ des 83 unités de masse représente C₅H₉N.

La comparaison du spectre du desformopicalinol, 9, et du N_(a) méthyl-desformopicalinol, 12, permet d'affirmer que l'atome d'azote N_(a) n'est pas impliqué dans le départ des 83 unités de masse ; en effet, ces deux composés présentent des ions à 213 et 227 correspondant respectivement à leur masse moins 83.

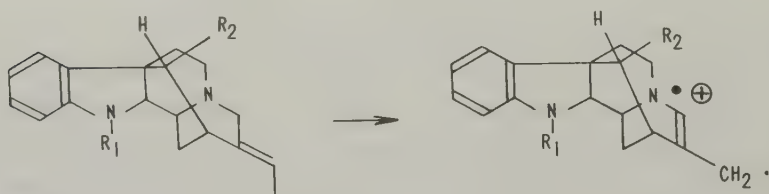
L'étude des spectres du desformopicalinol, 9, et du d₁ desformopicalinol, 9₁, permet de plus, de penser que l'ion h (M-83) a conservé l'atome de carbone 16, en effet, il s'accroît d'une unité de masse lorsque l'on passe au produit deutérié.

Il est possible de suggérer (26), le mécanisme suivant, une migration de double liaison dans le dernier stade est postulée de manière à conduire à l'ion h fortement conjugué .



2° - Pic i (M-15) -

Dans les spectres de ces dérivés, on observe encore un ion i à $M^+ - 15$, qui pourrait provenir de la perte du groupement méthyle de la chaîne éthylidène, accompagné de la migration de la double liaison.



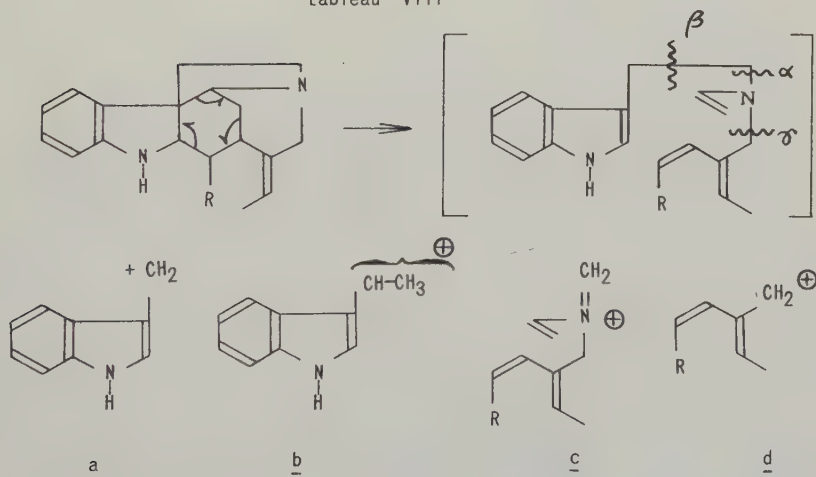
$i = M - 15$

Ainsi, la spectrographie de masse a corroboré la présence d'une fonction aminoacétal sur le carbone 2 et d'une fonction trivalente liée au carbone 16. Le mécanisme de rétroaldolisation s'est trouvé confirmé. Mais, surtout, la seconde fonction carbinolamine de la picraline, mise en évidence par l'étude chimique de cet alcaloïde, a pu être localisée sur le carbone 5.

Mais, cette étude par spectrographie de masse pose également un problème important. En effet, la dihydro 2-16 akuammicine, 15, ($R = \text{COOCH}_3$) et ses dérivés subissent les deux mêmes mécanismes de fragmentation que ceux qui viennent d'être exposés (40).

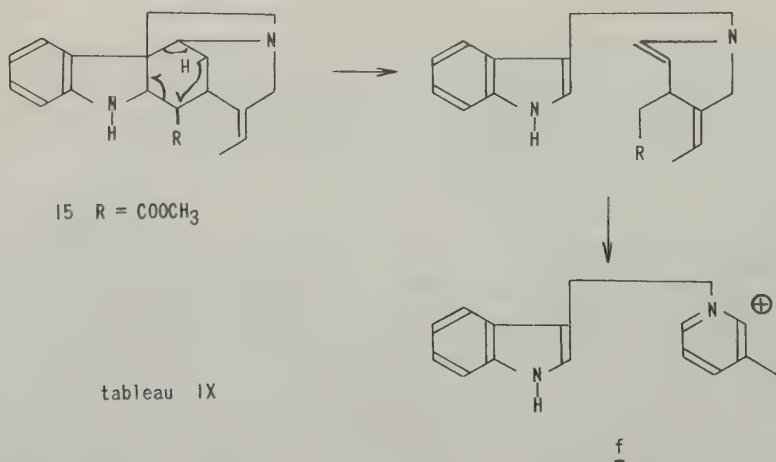
Par le mécanisme I de transfert électronique concerté dans le cycle C, les dérivés de la dihydro 2-16 akuammicine donnent naissance à un intermédiaire A_1 identique à l'intermédiaire P_1 obtenu à partir des dérivés du pseudo-akuammigol.

tableau VIII



Ensuite, les mêmes clivages en α , β et γ conduisent respectivement aux ions a, b, c et e analogues aux fragments obtenus dans les dérivés du pseudo-akuammigol.

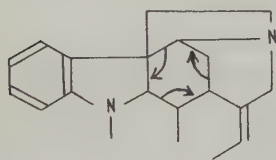
Suivant le mécanisme 2 et grâce, cette fois encore, au réarrangement de l'atome d'hydrogène porté par le carbone 14, les dérivés de la dihydro 2-16 akuammicine engendrent l'ion f identique à celui obtenu dans le cas des dérivés du pseudo-akuammigol.



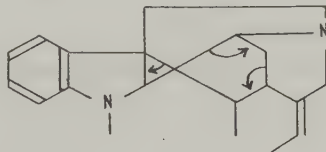
Ces analogies frappantes relevées dans les spectres de masse des dérivés de la dihydro 2-16 akuammicine et des dérivés du pseudo-akuammigol nous ont amenés à nous demander si le pseudo-akuammigol, le picralinol, le desformopicralinol et leurs dérivés ne possédaient pas une structure de type dihydro 2-16 akuammicine.

Il est étonnant, en effet, de constater que les deux structures initiales différentes A (type dihydro 2-16 akuammicine) et P (type pseudo-akuammigol) conduisent au même intermédiaire $A_1 = P_1$, ce qui explique l'analogie de formulation des fragments ultérieurs dans les deux cas.

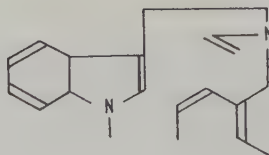
Mais, ce parallélisme s'interprète cependant si l'on compare les deux structures A et P : en effet, elles ne diffèrent que par le mode d'annellation du cycle C sur le noyau indolinique. On conçoit alors que la rupture initiale de ce cycle C par le mécanisme concerté représenté sur les tableaux V et VIII, conduise au même intermédiaire.



[A]



[P]



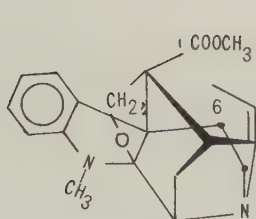
$A_1 = P_1$

Un premier argument, tiré des spectres de masse, vient à l'encontre de cette hypothèse : comme nous l'avons vu, les spectres des dérivés desformylés de la picraline présentent un ion caractéristique $\underline{h}$ à M-83 ainsi qu'un ion $\underline{i}$ à M-15 et ces ions ne sont pas présents dans les spectres de masse des dérivés de la dihydro 2-16 akuammicine qui possèdent pourtant la même fonctionnalisation du carbone 16.

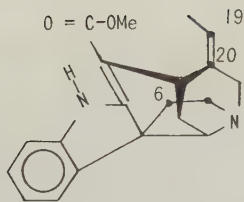
Mais, d'autres arguments, d'ordre physico-chimiques, permettent d'écarter définitivement la possibilité d'une structure type dihydro 2-16 akuammicine (type strychnine) pour la pseudo-akuammigine et la picraline.

Ainsi, le comportement de l'akuammicine et de la pseudo-akuammigine en présence de Zn amalgamé, en milieu acide sulfurique, est-il tout-à-fait différent. Alors que l'akuammicine 16 passe par un intermédiaire indolénine pour donner finalement la dihydro 2-16 akuammicine (8) (16), la pseudo-akuammigine 1, elle, passe par une forme indoléninium pour donner, après une transposition, l'hydrogéo pseudo-akuammigine 4 dont le spectre UV en milieu acide est caractéristique de l'enchaînement $\Phi - N - C - N(30)(31) O_2$, il est impossible d'envisager, à partir d'une structure type strychnine pour la pseudo-akuammigine, la formation d'un tel système $\Phi - N - C - N$.

D'autre part, l'akuammicine et ses dérivés fournissent facilement, par hydrogénation catalytique, les composés dihydro 19-20, alors que les dérivés de la pseudo-akuammigine et de la picraline ne peuvent s'hydrogéner catalytiquement. L'examen des modèles de Dreiding explique cette constatation :



1



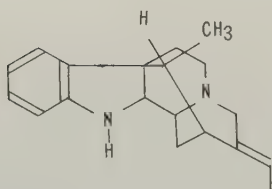
16

En effet, dans le cas de la pseudo-akuammigine ou de la picraline, la chaîne éthylidène se trouve très proche du carbone 6. L'hydrogène étant apporté par le catalyseur sur la face externe de cette molécule "en cage", il en résulterait une interaction stérique importante entre la chaîne éthylidène basculée vers l'intérieur de la cage et le méthylène C₆. Une telle interaction n'intervient pas, dans le cas de l'akuammicine et de ses dérivés, qui, effectivement, sont hydrogénés par voie catalytique.

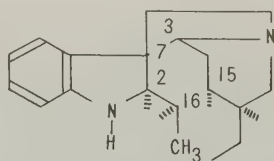
Enfin, l'examen des spectres UV des composés non oxygénés indoliniques, obtenus dans les deux séries, est en faveur d'un squelette différent. En effet, alors que le desformopicralinane 14 absorbe à 242 et 290 mμ, le 2α, 15α, 16α, 20α curane * 17 (16) absorbe à 247 et 301 mμ.

* - Le terme "curane" désigne une molécule possédant le squelette 17, la configuration des différents centres de symétrie étant indiquée par une nomenclature empruntée à la chimie des stéroïdes.

La seule différence existant entre ces deux composés au niveau de la chaîne éthylidène ne peut suffire à expliquer cette divergence des spectres. On peut penser que c'est ici le gauchissement plus ou moins prononcé du cycle B qui entraîne selon le cas une participation plus ou moins marquée du doublet de l'azote $N_{(a)}$ au chromophore.



14 Desformopicalinol

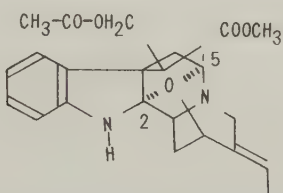


17 2 α , 15 α , 16 α , 20 α curane

On peut dire que si la spectrographie de masse n'apporte pas une preuve rigoureuse de la nature du squelette de la picraline et de la pseudo-akuammigine, des mécanismes réactionnels ont cependant permis, à partir de la structure 1 proposée pour la pseudo-akuammigine d'interpréter la formation de la plupart des pics observés. Si une structure de type strychnine a pu être un moment envisagée, elle se trouve définitivement écartée à la fois par des arguments tirés des spectres de masse et indépendamment par un certain nombre d'arguments physico-chimiques.

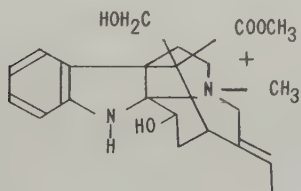
Enfin, en ce qui concerne le problème précis de la picraline, la spectrographie de masse a permis de localiser, en toute certitude, la position sur le carbone 5 de la fonction carbinolamine voisine de N_(b).

Ainsi, au terme de cette étude, la structure 5 de la picraline apparaît bien étayée.

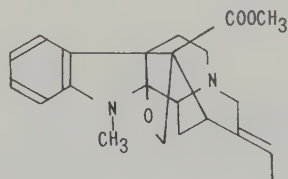


5 Picraline

Pour prouver, en toute certitude, cette structure, nous nous sommes proposés de tenter d'établir une corrélation chimique entre la pseudo-akuammigine 1 et l'échitamine 18 dont la structure a été parfaitement déterminée antérieurement au moyen des rayons X (42) (43).



18 Echitamine



1 Pseudo-akuammigine

Ces deux alcaloïdes possèdent le même degré d'oxydation mais diffèrent par le substituant lié à l'atome d'azote indolinique, H dans le cas de l'échitamine, CH_3 dans le cas de la pseudo-akuammigine.

Quelques essais ont été tentés en vue, soit de méthyler l'échitamine, soit de démétyler la pseudo-akuammigine. Ils se sont, malheureusement, soldés par des échecs et nous n'avons pu les poursuivre faute de matière première.

Nous verrons, dans le sous-chapitre IX, comment nous avons pu établir une corrélation entre le desformopicalinol 9 et un alcaloïde de structure connue, après transposition. Mais, auparavant, nous exposerons l'action du borohydrure de potassium sur la picraline qui apporte une nouvelle preuve de la présence d'une fonction carbinolamine sur le carbone 5.

VIII - REDUCTION SELECTIVE DE LA FONCTION CARBINOLAMINE VOISINE DE N(b)

L'action du borohydrure de potassium à chaud sur la picraline donne naissance à un dérivé amorphe qui s'oxyde très rapidement à l'air et doit être conservé sous atmosphère d'azote.

Le spectre de masse, pic moléculaire situé à m/e 340, permet d'attribuer à ce produit la formule globale $C_{20}H_{24}O_3N_2$. Sur le spectre IR, on note la persistance d'une seule bande carbonyle à 1730cm^{-1} . Sur son spectre de R.M.N., on relève un signal à 3,7ppm (un singulet correspondant à 3 protons) attribuable à ce même groupement carbo-méthoxy. En revanche, les signaux présents dans le spectre de la picraline et imputés au groupement $-\text{CH}_2\text{O CO CH}_3$ ont disparu.

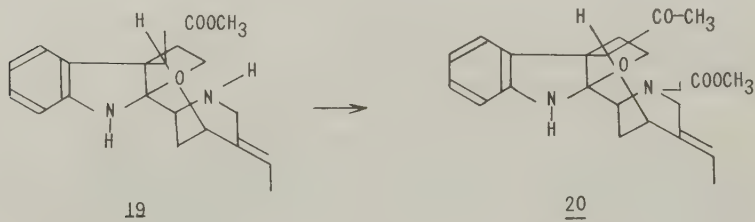
On peut conclure que le milieu alcalin, engendré par le borohydrure de potassium en solution méthanolique à chaud réalise la désacétylation, puis la desformylation de la picraline.

Cependant, la formule en H_{24} du dérivé obtenu indique que, par surcroît, deux atomes d'hydrogène ont été incorporés dans la molécule et ce dérivé sera appelé : désacétyl desformo-hydrogéné-picraline.

Cette diminution d'un degré d'oxydation est nécessairement liée à la réduction de l'une des deux fonctions aminoacétal.

La préparation d'un dérivé $N_{(b)}$ acétylé, 20, de la désacétyl-desformo-hydrogéné-picraline 19 ($C_{22}H_{26}O_4N_2$; $M^+ = 382$; $[\alpha]_D^{20} - 68^\circ$ (méthanol) ; IR = 1610cm^{-1} (N-CO.), R.M.N. = 2,2ppm (un singulet, 3 protons) ; UV = max à λ_{μ} ($\log \epsilon$) 240 (2,91) et 295 (3,51)), permet de lever l'ambiguïté : le borohydrure de potassium a hydrogénolysé la liaison $C_5-N_{(b)}$ de la picraline, en libérant ainsi un groupement amine secondaire acétylable.

La désacétyldesformohydrogéo-picraline peut donc être représentée par la formule 19 et son dérivé acétylé par la formule 20 *.



Il faut noter que A. Z. BRITTEN et G. F. SMITH ont étudié le comportement de la désacétylpicraline en présence de borohydrure de potassium et sont arrivés à des résultats différents des nôtres (21).

La réduction de la désacétylpicraline par le borohydrure de potassium conduit à un produit non cristallisé. Ce composé présente une absorption dans l'ultraviolet, de type indolinique en milieu éthanolique neutre, changée en anilinium dans l'acide perchlorique concentré. Le système Ar-N-C-O- de la désacétylpicraline a donc été réduit.

L'acétylation de ce produit donne un composé présentant un spectre UV de type N-acyl indoline, donc acétylé sur l'atome d'azote N_(a).

* - L'aspidosasycarpine, alcaloïde d'Aspidosperma dasycarpon, a été corrélée au stade desformoaspidosasycarpine au produit de réduction de la picraline par KBH₄ (44).

Pour confirmer la structure 20, le dérivé acétylé a été réduit par le deutérure de lithium et d'aluminium.

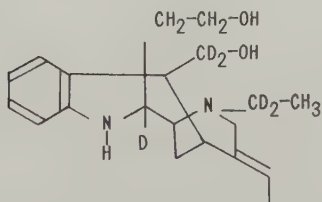
Le composé formé répond à la formule $C_{21}H_{25}O_2N_2D_5$ établie par spectrographie de masse ($M^+ = 347$).

Celle-ci indique la réduction de 5 degrés de valence :

- deux pour la fonction ester $COO\ CH_3$ donne CD_2OH
- deux pour la fonction amide $N_{(b)}-CO-CH_3$ donne $N_{(b)}-CD_2-CH_3$
- et un, enfin, pour la fonction carbinolamine voisine de $N_{(a)}$.



Il doit, dès lors, répondre à la structure 21 :



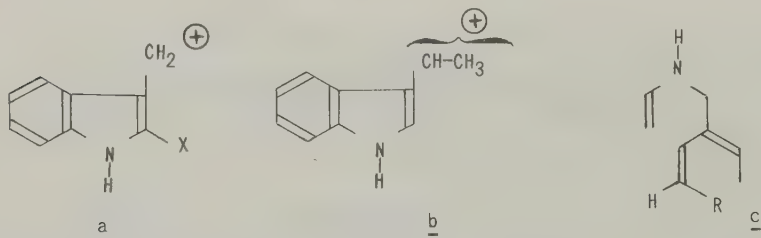
21

Les principaux pics des spectres de masse de 19, de son dérivé acétylé 20 et du produit réduit 21 s'accordent avec les structures proposées.

Principaux pics :

Composés	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>	<u>e</u>	<u>M-15</u>	<u>M-OMe</u>	<u>M-COOMe</u>
<u>19</u>	150	144	180	232	108	325	309	281
<u>20</u>	130	144			150	367	351	323
<u>21</u>	131				138	332	314 = (M-CD ₂ OH)	

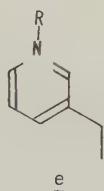
Par un mécanisme semblable à celui décrit dans les dérivés du pseudo-akuumigol, l'ouverture du cycle C conduit aux deux ions indoliques a et b et à l'ion non indolique c :



Ainsi l'ion a situé à m/e 130 dans la désacétyl desformo-hydrogénopicaline, 19, est augmenté d'une unité de masse dans le composé 21, ce qui s'explique par la fixation d'un atome de deuterium sur le carbone 2, lors de la deutérololyse de la fonction carbinolamine portée par ce même carbone.

On remarque encore, dans les spectres de ces composés, deux ions complémentaires d et e qui proviendraient de la ruptures des liaisons C₂-C₃ et C₁₅-C₁₆.

L'ion e accuse, en effet, les transformations fonctionnelles introduites sur l'atome d'azote N_(b).

	R	<u>e</u>
	<u>19</u> H	108
	<u>20</u> COCH ₃	150
	<u>21</u> CD ₂ OH	138

Ces composés présentent aussi, comme les dérivés desformylés réduits de la picraline, un ion à M-15 qui proviendrait de la perte d'un méthyle porté par la chaîne éthylidène, avec migration de la double liaison.

Enfin, on note encore des pics importants correspondants à la perte des groupements fonctionnels portés par le carbone 16 à M⁺-OMe, M⁺-COOMe, dans les composés 19 et 20 et à M⁺-CD₂OH dans le composé 21.

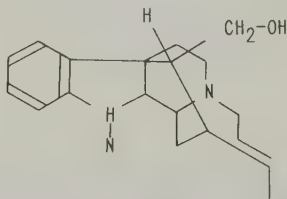
Ainsi, l'étude de la réduction de la picraline par le borohydrure de potassium corrobore-t-elle la présence de la fonction carbinolamine sur le carbone 5. De plus, il faut souligner la remarquable spécificité de la réduction observée dans les conditions réactionnelles décrites.

IX - CORRELATION AVEC LA NOR-C-FLUOROCURARINE

Structure de la picraline - Deux réactions de préparation d'indolénines à partir de composés indoliniques -

Le desformopicralinol, 9, a été préparé à partir de la désacétyl picraline au moyen de deux réactions successives : 1° - rétroaldolisation
2° - réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium.

Les constantes physiques de ce composé ont été données au sous-chapitre V et l'étude comparative des spectres de masse de cet alcool et de ceux du picralinol et du pseudo-akuammigol relatée au sous-chapitre VII, permet d'affirmer que ces alcools ont un même squelette, identique à celui des alcaloïdes dont ils sont issus.



9 Desformopicralinol

Pour compléter l'étude, par spectrographie de masse, des dérivés de la picraline, il était intéressant de préparer un produit désoxygéné. Deux voies étaient possibles pour la préparation de cet hydrocarbure azoté : soit l'action du chlorure de tosyle sur le desformopicralinol, suivie d'une réduction par l'hydrure de lithium et

d'aluminium, soit la préparation de l'aldéhyde suivie d'une réaction de Wolff-Kishner. Ces deux voies ont été explorées, mais elles ont conduit à des résultats inattendus et intéressants qui vont être tour à tour examinés.

1°) - Réaction du O,N-ditosyl desformopicalinol : formation d'indolénine.

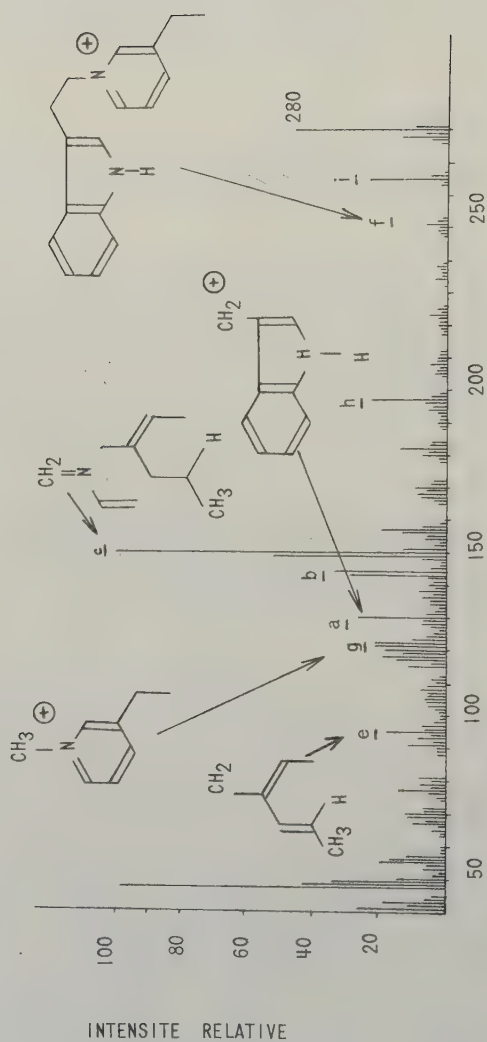
Soumis à l'action du chlorure de tosyle, en présence de pyridine, le desformopicalinol, 9, conduit à un produit amorphe dont le spectre de masse indique un pic à M^+ 606 qui s'accorde avec la formule globale $C_{33}H_{38}O_5N_2S_2$. Il y a donc eu fixation de deux radicaux paratoluène sulfonyle et le spectre UV, max à λ m μ (log ϵ) 225 (4,61), 255 (4,14), montre qu'il s'agit du dérivé O,N-ditosylé, 22.

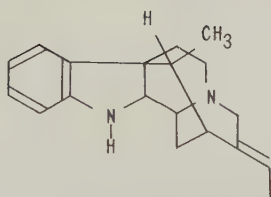
Soumis à l'action de l'hydrure de lithium et d'aluminium, ce dérivé O,N-ditosylé engendre deux produits :

- Le premier répond à la formule $C_{17}H_{24}N_2$, déterminée par spectrographie de masse (M^+ 280). Il s'agit du produit désoxygéné attendu, ou desformopicalinane, 14. En effet, son spectre UV est typiquement indolinique en milieu éthanolique neutre, max à λ m μ 242, 290 et son spectre de masse, exposé au sous-chapitre VII, présente la fragmentation observée dans les dérivés du pseudo-akuammigol, pics à $m/e =$ a 130 ; b 144 ; c 150 ; e 95 ; f 251 ; g 122 ; h 197 ; i 265. (fig 7)
La formule 14 est attribuée à ce composé.

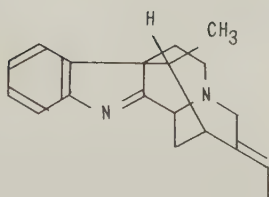
fig 7

DESFORMOPICRALINANE





14 Desformopicalinane



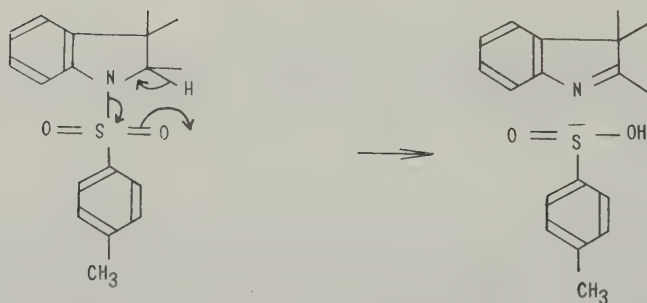
23

- Le second produit, obtenu en très faible quantité, est séparé du précédent par sublimation fractionnée sous un vide de 0,01mm de mercure.

La formule brute $C_{19}H_{22}N_2$, déterminée par spectrographie de masse, dénote un degré d'insaturation surnuméraire par rapport au produit 14. Au surplus, la position des pics de masse dénote une structure dissemblable à celle du desformopicalinane. Son spectre UV, comparable à celui d'une diméthyl 3,3 indolénine (45), max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ 223, 257, permet de localiser une double liaison en position 1-2. La formule 23 est attribuée à ce produit que l'on peut appeler déhydro 1-2 desformopicalinane.

La formation de cette indolénine est inattendue puisqu'elle correspond, finalement, à une oxydation au niveau de l'atome d'azote indolinique, en présence d'hydruure de lithium et d'aluminium.

Cependant, le fait que cet hydruure mixte peut, dans certains cas, engendrer des réactions d'élimination, nous a conduits à proposer le mécanisme suivant, générateur d'indolénine *.



* - Un mécanisme non concerté pourrait être aussi bien envisagé.

Dans cette réaction, l'hydrure de lithium et d'aluminium, jouant le rôle de base, faciliterait le départ du radical paratoluène sulfonyle sous la forme de paratoluène sulfinate (qui peut ultérieurement subir une réduction dans le milieu).

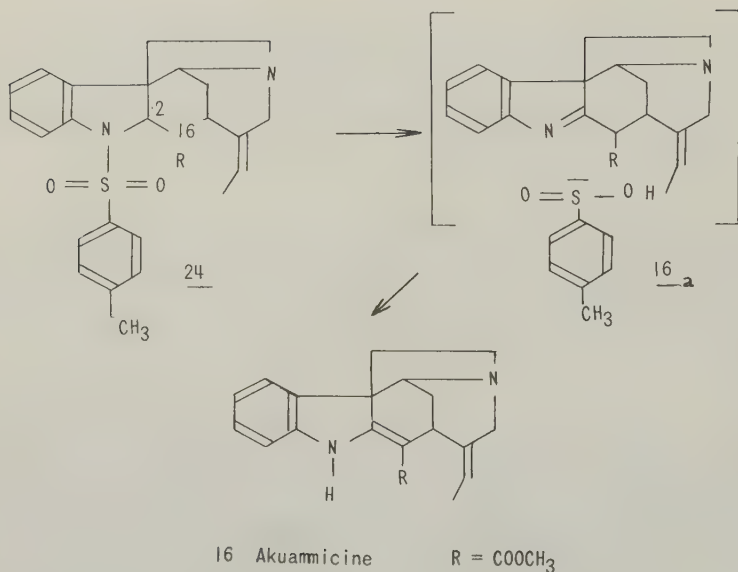
Quelques cas d'élimination de N-tosylates, sous forme de sulfates, peuvent être relevés dans la littérature (46) (47) (41) (33). Mais, faute de matière première, le mécanisme de la réaction sur le O,N-di-tosyl desformopicalinol lui-même n'a pu être étudié.

Nous avons, en revanche, préparé la N-tosyl dihydro 2-16 akuammicine, 24, et ce dérivé a été soumis à l'action du tertiobutylate de potassium en milieu diméthyl sulfoxyde, ce qui réalise des conditions favorables à une catalyse basique et à l'élimination d'un anion.

Le produit majeur obtenu est effectivement l'akuammicine 16 (8) et il est logique de penser que cette réaction a lieu par l'intermédiaire de l'indolénine non isolable 16a qui est la forme tautomère de l'akuammicine 16.

Nous reviendrons ultérieurement sur le fait que l'indolénine 16a n'est pas isolable et conduit à l'akuammicine 18.

Mais cette réaction nouvelle de préparation d'une indolénine, à partir d'un dérivé N-tosyl-indolinique, présente un grand intérêt puisque, depuis quelques années, de nombreuses corrélations chimiques entre alcaloïdes de cette série sont basées sur la réactivité particulière des indolénines.



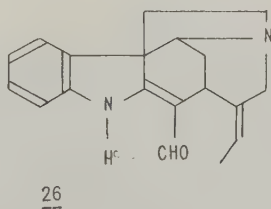
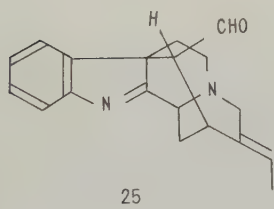
2°) - Réaction d'Oppenauer sur le desformopicalinol : corrélation avec la nor-C-fluorocurarine.

Les faibles rendements obtenus dans la préparation de l'hydrocarbure azoté 14 par la méthode précédente nous ont amenés à explorer la deuxième voie de préparation : précisément par la réaction d'Oppenauer.

Pour cela, le desformopicalinol est chauffé en milieu benzénique en présence de tertibutylate de potassium et d'un excès de fluorénone dans les conditions de la réaction d'Oppenauer. La réaction conduit à la formation de deux produits que l'on sépare par chromatographie sur alumine, suivie de sublimation.

- Le composé le plus polaire se présente sous la forme de fines aiguilles blanches, F 165°. Son spectre de masse, pic M^+ situé à 292, indique une formule globale en $C_{17}H_{20}ON_2$, qui dénote le gain de 2 degrés d'oxydation par rapport à l'alcool de départ. La transformation attendue de la fonction alcool primaire en aldéhyde est mise en évidence par l'apparition d'une bande CO dans le spectre IR à 1720cm^{-1} .

De son côté, le spectre UV, max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ 220, 262, de type diméthyl 3,3 indolénine, indique la formation d'un chromophore indolénine. La réaction d'Oppenauer a donc conduit au gain de deux stades d'oxydation, au niveau de l'alcool primaire et du système indolinique et la formule 25 est proposée pour le dérivé obtenu.



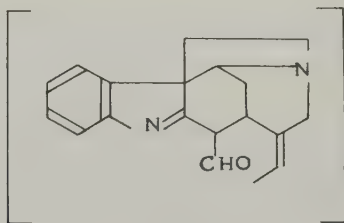
Nor-C-fluorocurarine

- Le composé le moins polaire, issu de la réaction d'Oppenauer, se présente sous la forme de cristaux quadrangulaires jaunissant rapidement à l'air. Les constantes physiques et spectrales de ce composé, F 182°, $[\alpha]_D^{20} - 1084^\circ$ (chloroforme), UV, max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ log ϵ 245 (3, 93), 297 (3, 56), 365 (4, 20) ; IR sont en parfaite concordance avec celles de la nor-C-fluorocurarine (48), alcaloïde apparenté à la strychnine et dont la structure est parfaitement connue.

La comparaison directe avec un échantillon authentique* confirme cette identification.

L'obtention de la nor-C-fluorocurarine 26 à partir du desformopicalinol 9 (c'est-à-dire l'obtention d'un composé possédant le squelette de l'akuammicine) semblerait remettre en question les hypothèses de structure proposées pour la pseudo-akuammigine 1 et la picraline 5.

Mais, en dehors des arguments ci-dessus, en faveur de ces structures, l'isolement de l'indolénine aldéhyde 25 à la suite de la réaction d'Oppenauer, réfute encore l'hypothèse d'une structure de type akuammicine pour le desformopicalinol 9. En effet, s'il en était ainsi, cette indolénine aldéhyde serait de la forme 26a.



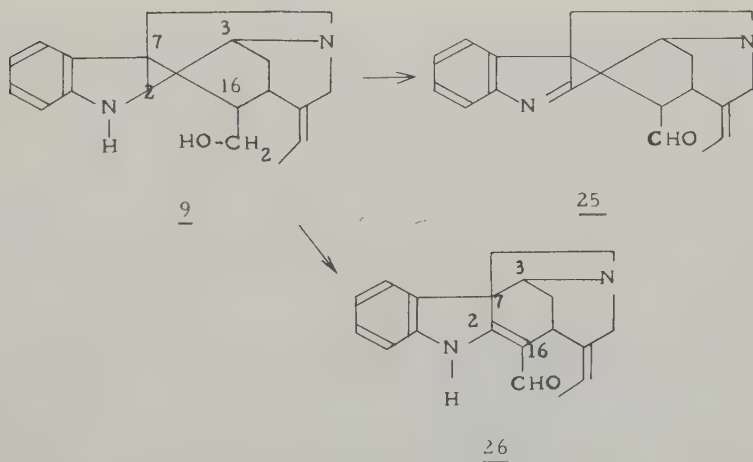
26 a

* - Nous remercions le Professeur H. SCHMID et le Docteur M. HESSE (Zürich) qui nous ont envoyé un échantillon de nor-C-fluorocurarine.

Or, une telle indolénine se transposerait immédiatement pour conduire à l' α -carbonyl méthylène indoline (qui n'est autre que la nor-C-fluorocurarine 26). Aussi, est-il raisonnable de penser que le desformopicalinol 9 conduit, avec rétention du squelette initial, à l'aldéhyde indolénine 25 et, avec transposition, à la nor-C-fluorocurarine 26.

Les squelettes respectifs du desformopicalinol et de la nor-C-fluorocurarine semblent, à première vue, assez dissemblables pour qu'une telle transposition paraisse inattendue.

Cependant, on peut remarquer que ces deux squelettes ne diffèrent (formules 9 et 26) que par l'intervention des liaisons 7-16 et 2-3.



Il faut penser qu'une telle interversion a effectivement lieu au cours de la réaction d'Oppenauer ; le mécanisme en sera précisé dans la 5ème partie.

En conclusion de cette étude, on peut affirmer que la réaction d'Oppenauer, effectuée sur le desformopicalinol dans les conditions expérimentales indiquées, a provoqué :

1° - l'oxydation attendue de la fonction alcool primaire en fonction aldéhydique ,

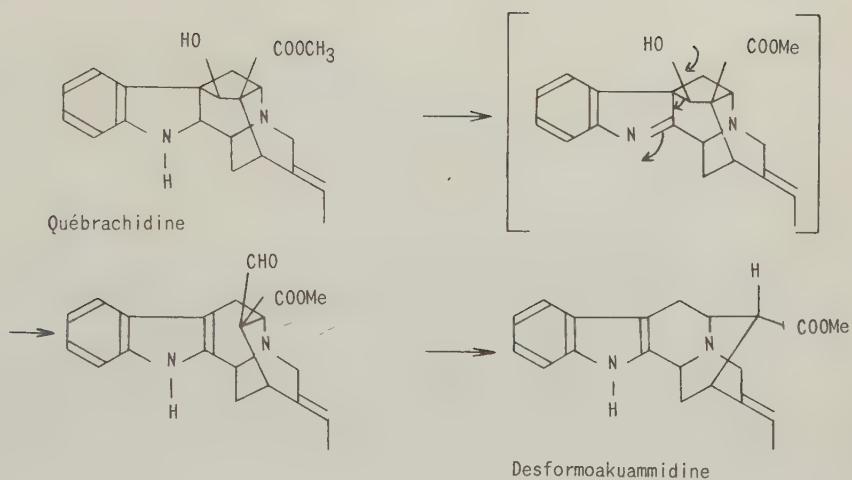
2° - l'oxydation du système indolinique en indolénine,

3° - une transposition conduisant du squelette de la picraline au squelette de l'akuammicine,

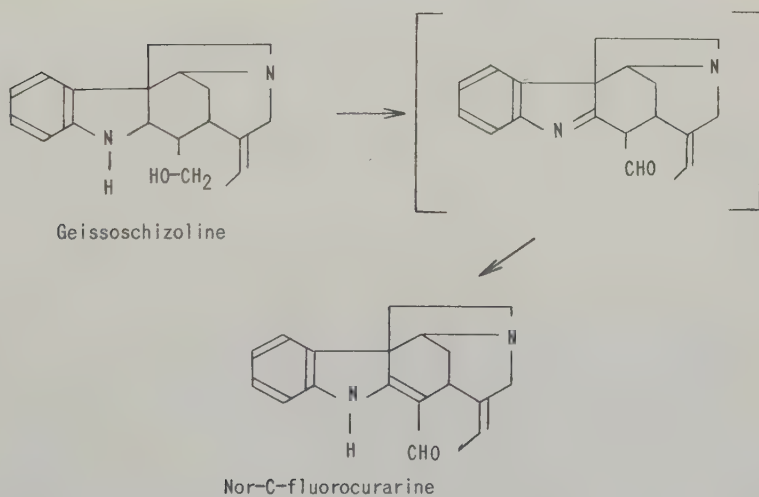
4° - cette réaction n'a pas affecté le carbone 15. On peut donc en déduire la configuration absolue du desformopicalinol 9 et de la picraline 5.

La seconde manifestation de la réaction d'Oppenauer, conduisant d'un système indolinique à une indolénine, a été déjà signalée dans deux cas :

- l'oxydation de la québrachidine qui conduit à la desformo-akuammidine (49) .



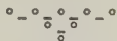
- l'oxydation de la geissoschizoline qui conduit à la nor-C-fluorocurarine (50).



L'étude du desformopicralinol a donc permis de corréler les alcaloïdes du groupe de la pseudo-akuammigine à un alcaloïde connu : la nor-C-fluorocurarine, et de fixer ainsi la configuration absolue de ces alcaloïdes.

De plus, l'obtention d'indolénines au cours des deux réactions ci-dessus décrites, outre qu'elle permet de réfuter une hypothèse de structure de type strychnine pour la pseudo-akuammigine et la picraline, présente un intérêt théorique. En effet, ce sont deux méthodes nouvelles de préparation des indolénines à partir d'alcaloïdes indoliques non substitués à l'azote et susceptibles d'applications ultérieures.

CHAPITRE IV



AKUAMMILINE ET ALCALOIDE Z

I - AKUAMMILINE -

A - Travaux antérieurs :

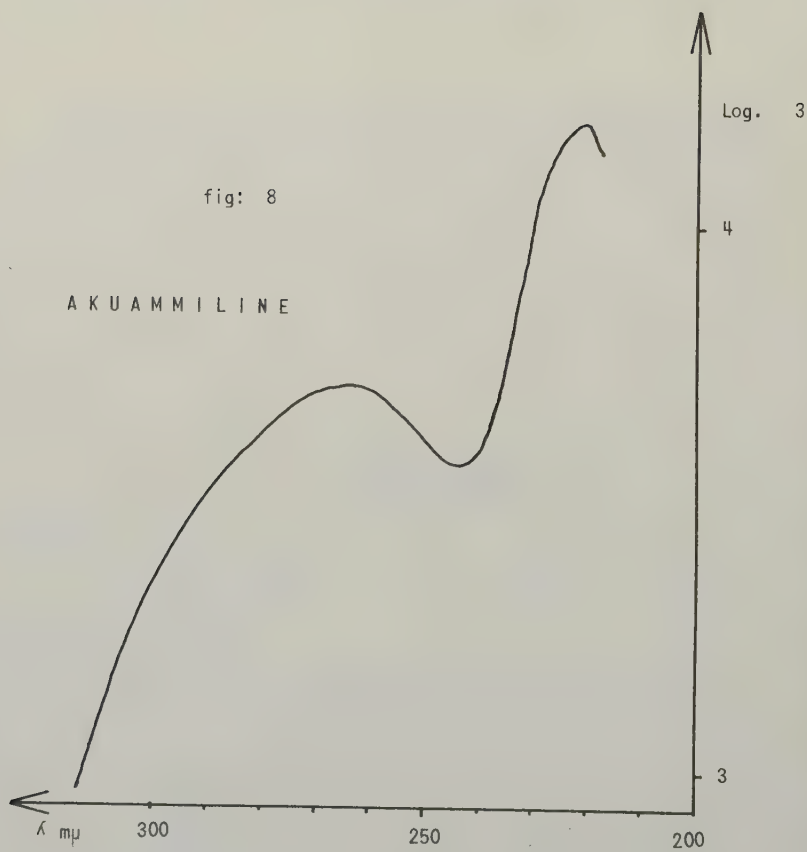
a) - Travaux de HENRY (2)

L'akuammiline est l'un des huit alcaloïdes isolés et décrits par HENRY en 1932 (2). Il n'existe qu'en faible quantité (107mg par kg) dans les graines du *Picralima nitida*.

Selon HENRY, l'akuammiline, $F\ 150^\circ$, $[\alpha]_D^{20} + 47.9$ (éthanol) répond à la formule globale $C_{22}H_{24}O_4N_2$.

De nombreux sels cristallisés sont décrits :

- chlorhydrate $C_{22}H_{24}O_4N_2 \cdot HCl$, OH_2 F 196°
- nitrate $C_{22}H_{24}O_4N_2 \cdot NO_3H$ F 204°
- enfin, un monoiodométhylate $C_{22}H_{24}O_4N_2 \cdot ICH_3$, F 233° indiquant la présence d'un seul atome d'azote basique et tertiaire dans la molécule.



b) - Travaux de ROBINSON (51)

En 1953, M. F. MILLSON, Sir R. ROBINSON et A.F. THOMAS reprennent l'étude de cet alcaloïde. Le spectre UV, en solution éthanolique, est rapproché de celui d'une diméthyl 3,3 indolénine (51), max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ ($\log \epsilon$) 221 (4,25), 240 (3,54). Son spectre IR présente 2 fines bandes à 1597 et 1623 cm^{-1} , attribuables à ce même enchaînement indolénine. Ces auteurs notent encore un pic ester non conjugué à 1740 cm^{-1} et un pic benzène orthodisubstitué à 750 cm^{-1} .

L'analyse fonctionnelle révèle l'absence probable de groupement N-méthyle, la présence d'un groupement méthoxyle et de deux groupements C-méthyle.

Mais, les auteurs ne font aucune hypothèse sur la structure de cet alcaloïde.

B - Analyse fonctionnelle et spectrale - Structure partielle -

L'échantillon d'akuammiline que nous avons isolé (290mg pour 6,500kg de plantes) présente très sensiblement les mêmes constantes physiques que celles indiquées par les auteurs précités, F 153°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 50^\circ$ (éthanol). Le spectre de masse M^+ 394 s'accorde avec la formule rectifiée $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$.

Le spectre UV (fig. 8) déterminé dans l'éthanol neutre est bien à rapprocher de celui d'une diméthyl 3,3 indolénine, max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ ($\log \epsilon$) 222 (4,19), 265 (3,71) et il subit; en milieu chlorhydrique 5M, un fort déplacement bathochrome : max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ ($\log \epsilon$) 229 (3,97), 297 (3,67).

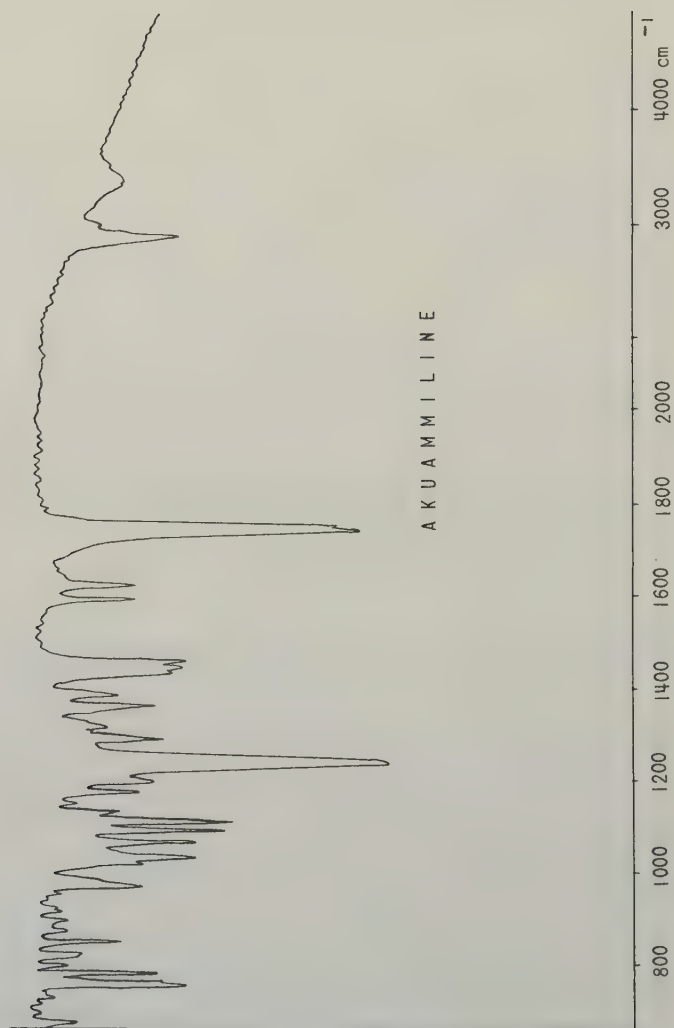


fig. 9

Le spectre IR de l'akuammiline, mesuré en pastille de bromure de potassium (fig. n° 9) montre dans la région des carbonyles, non pas une, mais deux bandes fines situées respectivement à 1745 et 1755 cm^{-1} , ce qui laisse supposer la présence de deux groupements esters carboxyliques dans la molécule. Il présente en plus, deux fines bandes d'insaturation à 1595 et 1625 cm^{-1} et une forte bande à 753 cm^{-1} attribuable au benzène orthodisubstitué. Enfin, une forte bande dans la région de 1200 cm^{-1} est attribuée à un groupement acétoxy qui serait également responsable de l'une des bandes d'absorption dans la région des carbonyles.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (fig. n° 10) est en accord avec ces premiers résultats : en effet, on note entre 7 et 7,7 ppm un ensemble de 7 pics principaux correspondant à 4 protons aromatiques et attribuable à l'enchaînement du benzène orthodisubstitué. A 3,75 ppm, un singulet correspond aux trois protons de la fonction ester méthylique. A 3,55, un autre signal correspond à 2 protons ce signal pourrait être attribué au CH_2 du groupement $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$.

On note encore, dans la région comprise entre 1 et 2 ppm, un double pic correspondant à six protons, dont trois seraient ceux du groupement CH_3 de la fonction acétoxyle. Ce signal, fortement déplacé dans les hauts champs, suggère un effet de déblindage dû, sans doute, à la proximité du cycle benzénique. Les trois autres protons de ce signal pourraient provenir d'un CH_3 faisant partie d'un enchaînement éthylidène. Le proton oléfinique de cet enchaînement apparaît sous forme d'un quadruplet centré sur 5,5 ppm.

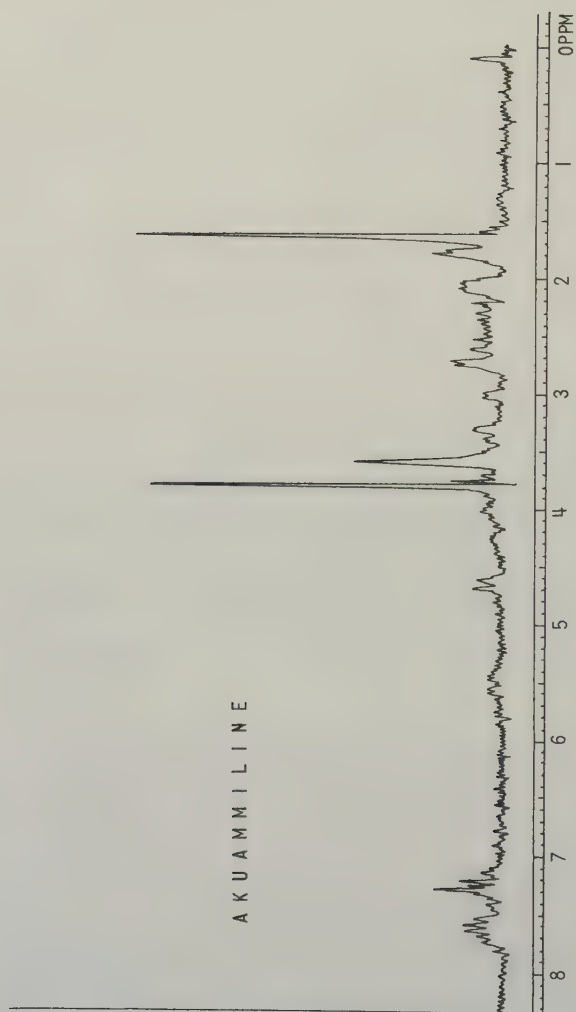
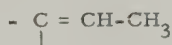
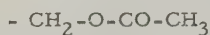
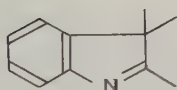


fig. 10

Après équilibration avec D_2O , aucun proton ne peut être échangé par un atome de deutérium, ce qui exclut l'éventualité d'un N-H libre et corrobore la présence de l'enchaînement indolénine.

Enfin, l'intégration du spectre, calculée sur la base de 4 protons dans la région de 7 ppm, s'accorde avec les résultats de la détermination du poids moléculaire pour un total de 26 protons dans la molécule.

Sur la base de ces études spectrales, l'hypothèse de structure partielle 27a peut être présentée pour l'akuammiline.



27a

II - ALCALOÏDE Z (DESACETYLAKUAMMILINE) -

L'alcaloïde Z se présente sous la forme d'une laque translucide

$$[\alpha]_D^{20} + 14^\circ \text{ (éthanol)}.$$

DESACETYLLAKUAMMILINE

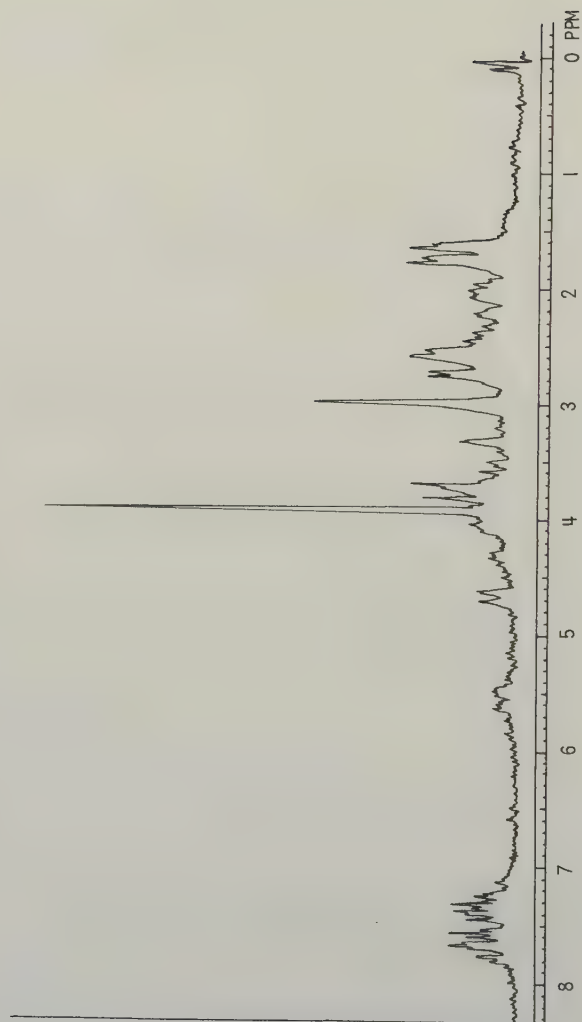


fig. 11

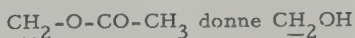
Le pic moléculaire, situé à $M^+ = 352$ (akuammiline - CH_2CO), indique, pour cet alcaloïde, la formule globale $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ et suggère que l'alcaloïde Z ne diffère de l'akuammiline que par la perte d'un groupement acétyle.

D'ailleurs, le spectre UV, en solution éthanolique neutre, est encore comparable à celui d'une diméthyl 3,3 indolénine, max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ ($\log \epsilon$) 220 (4,09), 267 (3,58). Son spectre IR ne diffère de celui de l'akuammiline que par l'absence à 1755cm^{-1} d'une bande attribuable à un groupement ester acétique et, à 1200cm^{-1} , de la forte bande acétoxy attribuable à ce même groupement.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (fig. n° 11) de l'alcaloïde Z vient également à l'appui de cette hypothèse. Il ne diffère essentiellement de celui de l'akuammiline que par la disparition, dans la région de 1,6ppm, du signal attribuable au groupement O-CO-CH_3 , qui découvre le méthyle allylique, sous forme d'un quadruplet centré sur 1,65ppm dont la constante de couplage ($J = 7\text{cps}$) est égale à celle du quartet du proton oléfinique, centré sur 5,5ppm. Cet ensemble de signaux confirme la présence d'une chaîne éthyliène du type



L'absence de groupement acétylé dans l'alcaloïde Z se solde en outre par un léger déplacement (de 3,75 à 3,80ppm) du singulet attribué aux trois protons d'un groupement OCH_3 ainsi que par un déplacement significatif, de 0,5ppm, du signal attribué aux deux protons du groupement alcool primaire.



Ces déplacements confirment l'existence d'un groupement alcool primaire O-acétylé dans l'akuammiline. Ils permettent en outre de supposer que l'effet de champ s'en fait sentir sur le groupement COO CH_3 qui doit donc être proche dans l'espace.

Mais, surtout, l'ensemble de ces observations suggère que l'alcaloïde Z est identique à la désacétylakuammiline et incite à tenter une corrélation chimique.

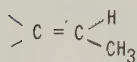
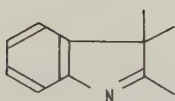
III - CORRELATION ENTRE L'AKUAMMILINE et L'ALCALOÏDE Z :

Structure partielle et hypothèse de structure.

- Les essais d'acétylation de l'alcaloïde Z par l'anhydride acétique en présence de pyridine se sont soldés comme dans le cas de la picraline par des échecs.

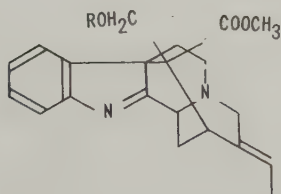
- En revanche, l'hydrolyse de l'akuammiline en milieu chlorhydrique 3M, dans des conditions opératoires moins drastiques que celles employées pour désacétyler la picraline, conduit à un produit unique : la désacétylakuammiline, $[\alpha]_D^{20} + 14^\circ$ (éthanol) dont les spectres IR et UV, de masse et de R. M. N. sont identiques à ceux de l'alcaloïde Z.

Ainsi, l'alcaloïde Z est bien identique à la désacétylakuammiline et cette corrélation permet d'attribuer la formule partielle 28a à la désacétylakuammiline :



28a

De plus, les analogies spectrales relevées entre la picraline et l'akuammiline permettent d'envisager une parenté chimique étroite entre ces deux alcaloïdes et nous font proposer l'hypothèse de travail 27 pour l'akuammiline (25). La désacétylakuammiline serait représentée par la formule 28.

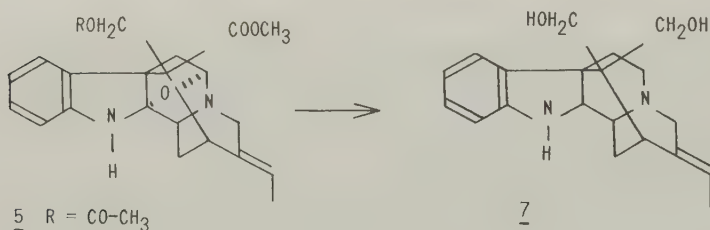


27 R = CO-CH₃ Akuammiline

28 R = H Désacétylakuammiline

IV - ESSAIS DE CORRELATION AVEC LA PICRALINE -

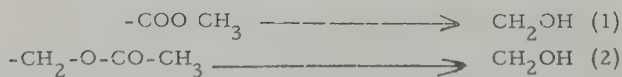
Sur la base de nos hypothèses, il semblait aisé d'établir une corrélation chimique entre l'akuammiline et la picraline, au stade du picralinol 7 : diol provenant de la réduction de la picraline au moyen de l'hydrure de lithium et d'aluminium.



En fait, l'action de l'hydrure de lithium et d'aluminium sur l'akuammiline donne naissance à plusieurs produits dont un majeur qui a été isolé par chromatographie préparative en couche mince.

L'akuammilinol répond à la formule $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$, déterminée par spectrographie de masse : $\text{M}^+ = 324$.

Les réactions (1) et (2) sont intervenues



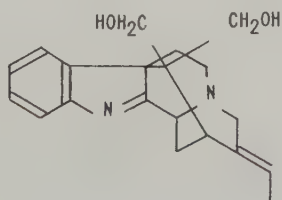
En effet, on note sur le spectre IR de l'akuammilinol la disparition, dans la région des carbonyles des deux fines bandes à 1745 et 1755cm⁻¹, attribuées aux groupements esters carboxyliques et l'apparition d'une forte bande dans la région des OH/NH à 3000cm⁻¹.

En revanche, la réduction de la liaison indolénine (réaction 3) ne semble pas s'être effectuée :



Le spectre UV en milieu éthanolique neutre est en effet toujours de type diméthyl 3,3 indolénine max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ 220, 270, et la fragmentation dans le spectrographe de masse, très différente de celle du picralinol, reste tout-à-fait comparable à celle de l'akuam-
milin.

L'akuammilinol aurait ainsi la structure 29.



29 Akuammilinol

Cette réaction traduit la passivité de la double liaison indolénine en milieu réducteur *. Néanmoins, le déplacement vers les grandes longueurs d'ondes observé dans le spectre UV de l'akuammiline en milieu acide max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ ($\log \epsilon$) 229 (3,97), 297 (3,67) conduit à essayer des réducteurs plus énergiques.

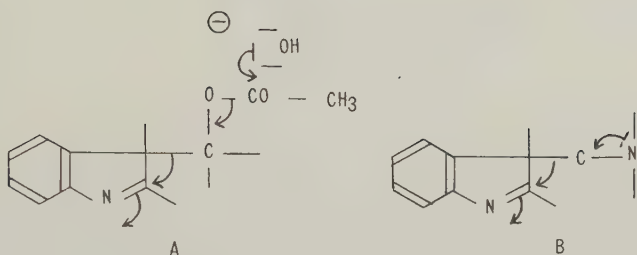
Dans cette optique, l'akuammiline est soumise à l'action du zinc amalgamé en milieu chlorhydrique pendant 8 jours. En fait, le produit ainsi obtenu présente un spectre UV typiquement indolinique max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ 243, 297, qui n'a aucune analogie avec celui de l'hydrogéo-pseudo-akuammigine (pas de variations en milieu acide) mais se rapproche par contre de celui du picralinol.

Son spectre de masse $M^+ = 354$ s'accorde avec la formule $C_{21}H_{26}O_3N_2$ et semblerait indiquer que la réduction de la double liaison indolénine s'accompagne de la saponification du groupement acétyle. Mais, son type de fragmentation, tout-à-fait différent de celui de l'akuammiline, ainsi que de celui des dérivés réduits de la pseudo-akuammigine, laisse supposer que des transformations importantes sont survenues dans le squelette (transpositions).

L'action du borohydrure de potassium en milieu alcalin sur l'akuammiline aboutit uniquement à la formation de la désacétylakuammiline.

Ces échecs des tentatives de réduction de la double liaison indolénine rendent peu vraisemblable la présence, dans la molécule, des enchaînements (A) et (B) qui, on le sait, le premier par simple séjour en milieu alcalin (52) (53) et le second par action du borohydrure de potassium en milieu protonique (54) (55) (56), évoluent vers des dérivés indoliques.

* - Ce phénomène est à rapprocher de l'obtention d'une indolénine par traitement du O,N-ditosyldesformopicralinol par l'hydrure de lithium et d'aluminium (chapitre 3, paragraphe 9).

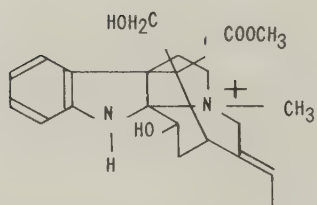


Le manque de réactivité de la double liaison indolénine vis-à-vis du borohydrure de potassium élimine donc la possibilité pour l'akuammiline d'une structure des types strychnine (57) (72), ajmaline (52) (58) ou aspidospermine (59) (73).

V - ESSAIS DE CORRELATION AVEC L'ECHITAMINE -

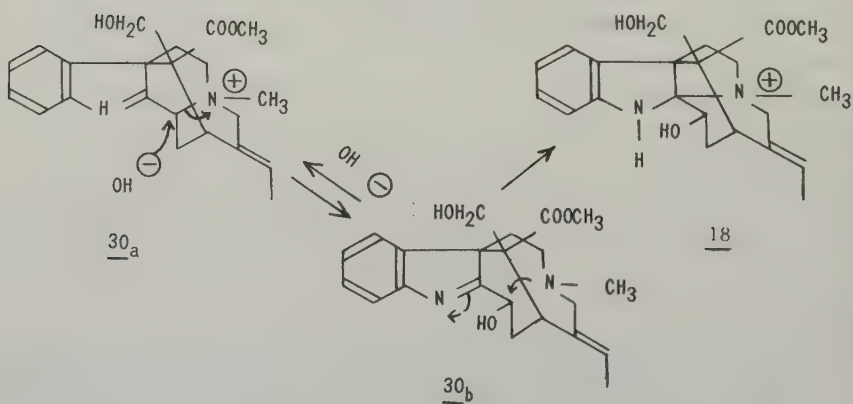
Sur la base de nos hypothèses de structure, la pseudo-akuammigine 1, la picaline 5 et l'akuammiline 27 forment un groupe d'alcaloïdes apparentés à l'échitamine 18.

Il semblait possible d'envisager une corrélation chimique entre l'échitamine et un alcaloïde de ce groupe, et à cet égard, l'iodométhylate de désacétylakuammiline paraissait le composé de choix puisqu'il possède le même degré d'oxydation et la même fonctionalisation du carbone 16 que l'échitamine.



18 Echitamine

La transposition représentée sur les formules 30a, 30b et 18 devait permettre ce passage.



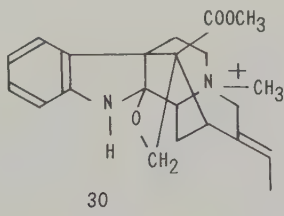
Dans ce but, la désacétylakuammiline est laissée 24 heures, à la température du laboratoire, en solution dans un mélange de benzène-méthanol et en présence de quelques gouttes d'iodure de méthyle.

L'iodométhylate obtenu est amorphe. On observe la quaternarisation par chromatographie sur couche mince. Il est passé en milieu méthanolique, sur une colonne échangeuse d'ions en phase OH^- et recueilli dans quelques centimètres cubes de méthanol additionnés de 2 gouttes d'acide chlorhydrique.

Mais, le chlorure (non cristallisé) de $\text{N}_{(b)}$ méthyl désacétylakuammiline obtenu diffère, par ses constantes spectrales (UV en milieu éthanolique neutre, max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ 222, 280 et IR) du chlorure d'échitamine.

En revanche, le spectre UV de ce composé est identique à celui de l'iodométhylate de pseudo-akuammigine (16) max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ 225, 282 et leurs spectres IR sont très proches.

Ce qui incite à formuler l'hypothèse de structure 30 pour l'iodométhylate de désacétylakuammiline.



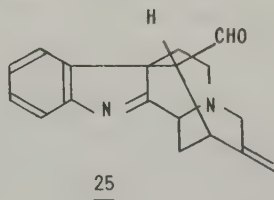
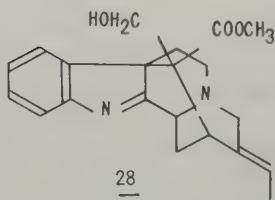
30 serait le N_(a) déméthyl iodométhylate de pseudo-akuammigin.

Il est logique de penser que nous n'avons pas trouvé les conditions nécessaires pour franchir la barrière d'énergie existant entre 30a et 18.

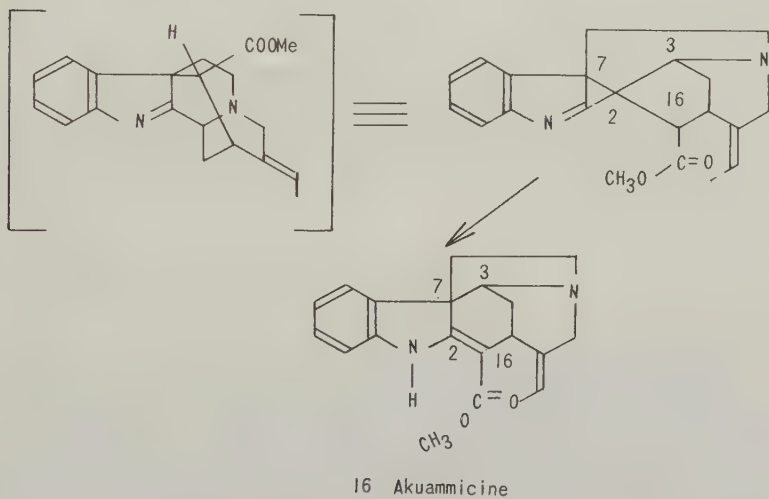
VI - CORRELATION AVEC L'AKUAMMILINE -

Lors de l'étude du desformopicalinol, il a été montré que la formation de nor-C-fluorocurarine au cours de la réaction d'Oppenauer précéderait vraisemblablement par l'intermédiaire d'une aldéhyde indolénine effectivement isolée.

Or, selon l'hypothèse de travail adoptée pour l'akuammiline, 27, la désacétylakuammiline 28 ne diffère de l'aldéhyde indolénine 25 que par la nature du groupement carbonyle (COOCH_3 au lieu de CHO) porté par le carbone 16 et par la présence d'un second substituant (CH_2OH) sur ce carbone 16.



Pour chercher à faire subir à la désacétylakuammiline une réaction de transposition parallèle à celle subie par l'aldéhyde indo-lénine, 25, il était nécessaire d'éliminer ce groupement CH_2OH par une réaction de rétroaldolisation. Cette transposition devait conduire à l'akuammicine, 16.



A cet effet, la désacétylakuammiline a été chauffée dans le benzène anhydre, en présence de tertibutylate de potassium. Si la désacétyllesformoakuammiline intermédiaire n'a pu être isolée dans ces conditions, en revanche, un composé majoritaire a été obtenu après chromatographie sur colonne d'alumine.

Ce produit est identique à la (-) akuammicine naturelle (8) (11)(74)
 $F 185^\circ$, $[\alpha]_D^{20} - 721^\circ$ (méthanol), UV max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ (log ϵ) 223 (4, 01),
 298 (3, 98), 330 (4, 22), masse M^+ à 322, IR superposable.

Ainsi, la corrélation espérée entre l'akuammiline et l'échitamine n'a pu être réalisée et empêche ainsi de relier, par voie chimique, sans transposition, les alcaloïdes du groupe de la pseudo-akuammigine (et de l'akuammiline) à l'échitamine. Toutefois, la corrélation akuammiline-akuammicine, jointe à l'obtention parallèle de la nor-C-fluorocurarine à partir de la picraline permet d'affirmer que l'akuammiline présente le même type de squelette que la picraline et la pseudo-akuammigine.

Il importe cependant d'analyser maintenant le mécanisme des transpositions subies par ces alcaloïdes soit en milieu acide, soit en milieu alcalin.

CHAPITRE V

SUR LES REACTIONS DE TRANSPOSITION

I - TRANSPOSITIONS EN MILIEU ALCALIN -

La formation d'akuammicine conduit à rechercher un mécanisme possible pour la réaction de transposition qui lui donne naissance et permet d'interpréter parallèlement la formation de nor-C-fluorocurarine, lors de l'oxydation du desformo-picralinol, 9, (tableau X).

Il faut ici tenir compte de plusieurs facteurs :

- tout d'abord, les réactions ont lieu sous l'influence d'un réactif basique : le tertiobutylate de potassium.
- d'autre part, il est nécessaire d'interpréter rationnellement l'interversion des liaisons 2-3 et 7-16 en cherchant les raisons qui favorisent ces migrations.

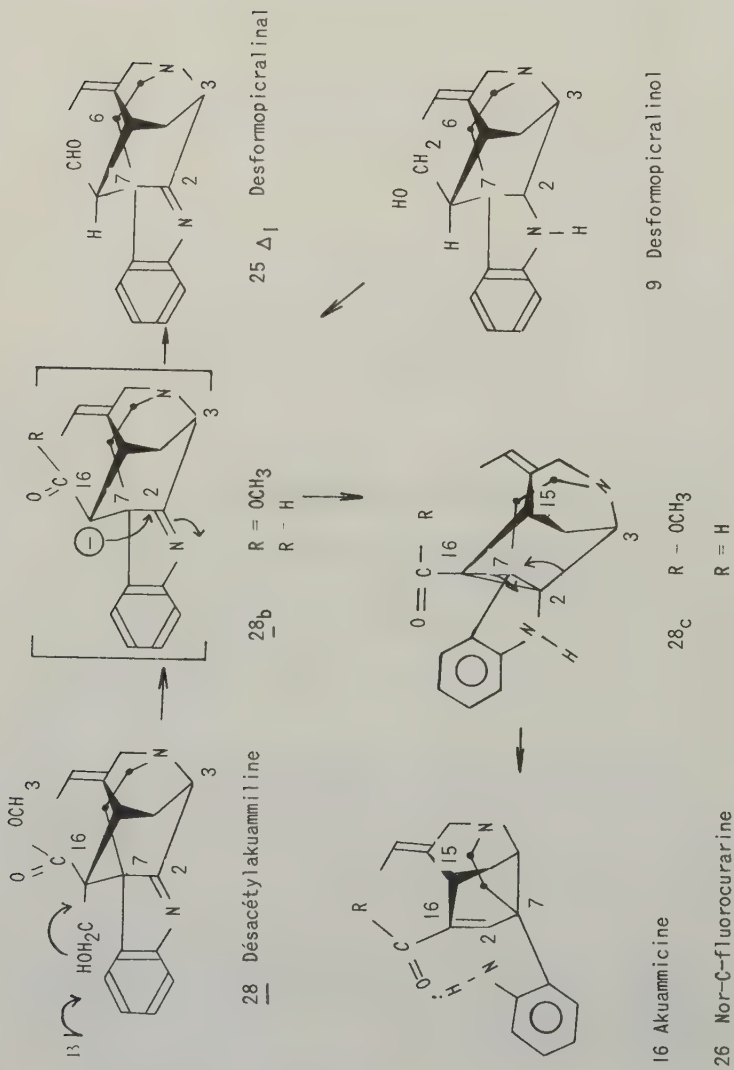


tableau X

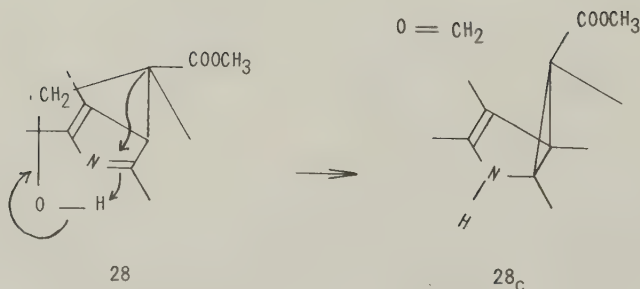
Dans le cas de l'akuammiline, ou plus exactement de la désacétylakuammiline, 28, le tertibutylate de potassium réalise la réaction de rétroaldolisation schématisée par le passage de la formule 28 à la formule 28b.

A l'issue de cette réaction (départ des éléments du formaldéhyde) une charge négative est localisée sur le carbone 16 de 28b. On peut alors concevoir que cette charge attaque la double liaison C=N pour conduire à l'intermédiaire cyclopropanique 28c, pour lequel des conditions stériques favorables sont réalisées (dans cet intermédiaire la liaison 2-16 est déjà engagée alors que la liaison 7-16 n'est pas encore rompue).

Le transfert électronique représenté sur la formule 28c réaliserait alors simultanément la rupture de la liaison 7-16, la transposition vers la position 7-3 de la liaison initiale 2-3 et la formation de la double liaison 2-16. La molécule se trouve ainsi construite.

Plusieurs remarques peuvent être formulées à l'égard de cette transposition particulière.

- Tout d'abord, l'ion tertibutylate joue le rôle d'un transporteur de proton puisque, dans un premier stade, (rétroaldolisation) il arrache un proton qu'il restitue au composé intermédiaire 28c pour le livrer à l'atome d'azote N_(a) (il est possible même de penser que le passage de 28 à 28c se fasse en un seul stade ; l'hydrogène du groupement alcoolique porté par le carbone 16 se fixerait directement sur N_(a) au cours de la formation de l'intermédiaire cyclopropanique).



Un mécanisme en tous points comparable peut être envisagé pour expliquer le passage du desformopicralinol 9 à la nor-C-fluorocurarine 26.

Cependant, dans ce cas, une double oxydation intervient d'abord, grâce à la fluorénone : transformation du groupement alcool primaire en aldéhyde et du système indolinique en indolénine.

L'intermédiaire formé Δ_1 desformopicralinal a été isolé de la réaction. L'attaque du proton en α ou coaldéhydique porté par le C-16 peut alors se produire et engendrer, par le mécanisme précité, la nor-C-fluorocurarine.

- Enfin, on peut penser que la diminution de contrainte stérique et la formation d'un groupement carbonylé conjugué à l'atome d'azote, étendant l'aromaticité de la molécule, soient les facteurs favorisant de cette réaction.

Il est ainsi possible d'envisager un mécanisme très vraisemblable conduisant de l'akuammiline à l'akuammicine.

II - TRANSPOSITIONS EN MILIEU ACIDE -

Les réactions de transposition qui viennent d'être étudiées étaient initiées par un réactif basique. Mais, les enchaînements présents dans les molécules des alcaloïdes de ce groupe donnent également naissance à des réactions de transposition catalysées par les acides.

C'est ainsi que G. F. SMITH a montré que la pseudo-akuammigine 1, traitée par l'acide chlorhydrique pendant 8 heures à 80° et en tube scellé, se transforme en un composé nouveau dénommé apo-pseudo-akuammigine (tableau XI) et auquel la structure 31 est maintenant attribuée.

Les transformations suivantes peuvent rendre compte de la formation de l'apo-pseudo-akuammigine (tableau XI).

Si l'addition d'un proton sur l'oxygène hémiacétalique de la pseudo-akuammigine conduit à la structure 1d (chromophore indoléninium responsable du spectre UV en milieu acide), dans les conditions de la réaction de SMITH l'ouverture du pont oxydique en milieu acide est suivie d'une "migration 1-2" de la liaison initiale 6-7 pour conduire au carbocation intermédiaire.

Ce carbocation se stabilise ensuite grâce à une nouvelle "migration 1-2" affectant cette fois la liaison initiale 2-3 et à l'attaque par le groupement carboxylique de la charge positive résiduelle en position 2. La formation de l'apo-pseudo-akuammigine peut se trouver ainsi expliquée.

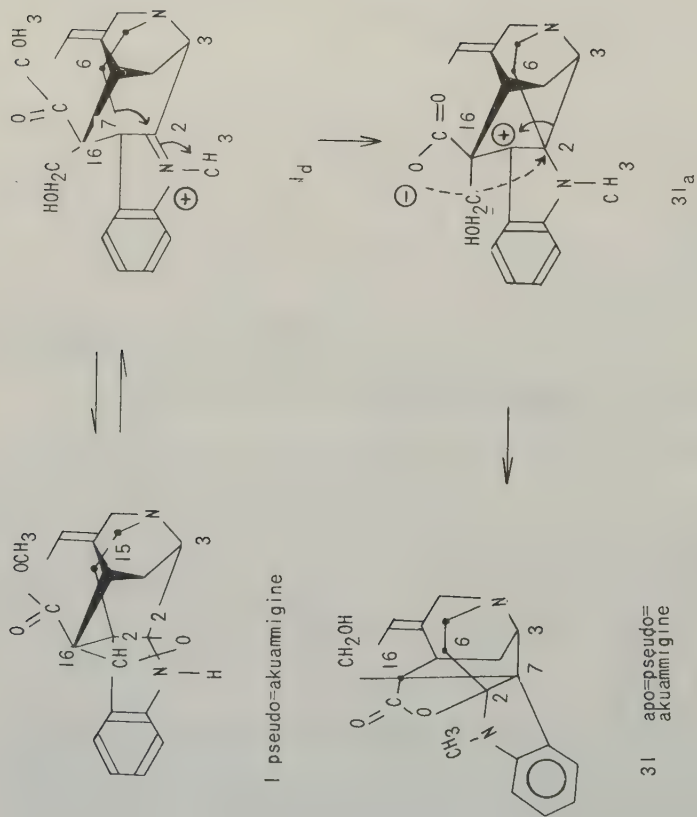


tableau XI

L'action du méthanol chlorhydrique sur la picraline a été exposée au chapitre III : 2 produits sont isolés de cette réaction :

- l'un n'est autre que la désacétylpicraline.
- le second composé jaune, très polaire s'est vu dénommer : flavo-picraline.

Par analogie avec la formation de l'apo-pseudo-akuammigine et compte-tenu de ses propriétés spectrales : IR (γ lactone à 1750cm^{-1}) UV (max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ ($\log \epsilon$) 245 (4, 14), 390 (3, 90), la formule 32 est attribuée à la flavopicraline (60) (17).

Le mécanisme suivant peut rendre compte de sa formation :

- protonisation de l'atome d'oxygène éthéroxydique,
- rupture de la liaison de cet atome d'oxygène avec le carbone 2, accompagnée de la "migration 1-2" de la liaison initiale 7-6.

Le carbocation intermédiaire 32a ainsi formé se stabilise alors de la manière suivante (tableau XII) :

- nouvelle "migration 1-2" de la liaison 2-3 en 7-3.
- départ du proton porté par l'atome d'azote indolinique.

Trois phénomènes supplémentaires s'ajoutent à ce remaniement structural :

- d'une part, la déshydratation, au niveau du groupement alcoolique secondaire créée sur le carbone 5 et conduisant à une double liaison conjuguée au système indolé-nine, responsable des propriétés spectrales de la molécule.

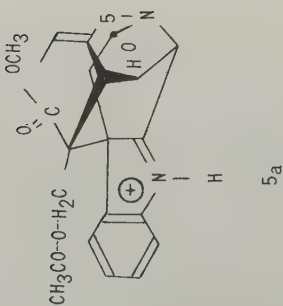
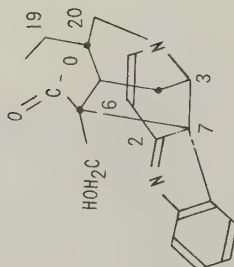
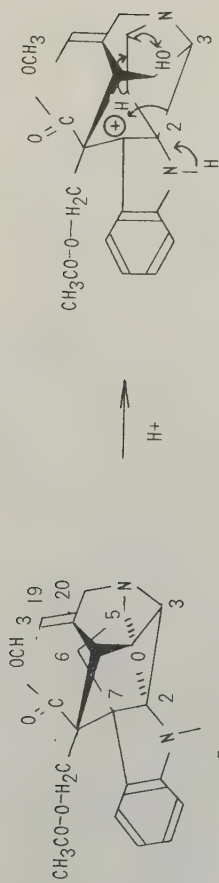


tableau XI

- d'autre part, attaque de la double liaison 19-20 par le groupement carboxylique et formation d'une γ lactone (cette dernière cyclisation est responsable, sur le spectre de R. M. N. de la flavopicaline (60), des signaux caractéristiques d'une chaîne éthyle portée par un carbone quaternaire.

- enfin, une désacétylation du groupement alcool primaire dans les conditions réactionnelles.

(La formule 5e représente l'apparition du chromophore indoléninium lorsque la picraline est dissoute dans HClO_4 à 70%).

Sur la base du déplacement chimique observé pour le groupement acétyle sur les spectres de résonance magnétique nucléaire de la pseudo-akuammigine et de la picraline, une même configuration au niveau du carbone 16 a été attribuée à ces deux alcaloïdes.

Il est étonnant de constater que dans l'apo-pseudo-akuammigine 31, le groupement carboxylique attaque le carbone 2, alors que dans la flavopicaline 32, il attaque le carbone 20. Cette observation pourrait faire penser que la configuration du carbone 16 n'est pas la même dans la pseudo-akuammigine et la picraline.

Cependant, l'étude des transpositions à l'aide des modèles de Dreiding montre que les 2 alcaloïdes possèdent bien la configuration indiquée au niveau du carbone 16. Cette configuration est telle que, après transposition, le groupement carboxylique se trouve à égale distance du carbone 2 et du carbone 20.

Il faut penser que c'est la nécessité d'une stabilisation du carbocation 31a qui oriente dans le cas de l'apo-pseudo-akuammigine, l'attaque de l'ion carboxylate sur le carbone 2.

Dans le cas de la flavopicraline, la stabilisation du carbocation homologue (32a) est aisément effectuée par l'élimination du proton porté par N_(a).

III - ORIENTATION DES TRANSPOSITIONS PAR LES CONDITIONS REACTIONNELLES -

Il faut noter que la configuration initiale de C-2 ne semble pas jouer un rôle important dans les transpositions en milieu acide : picraline et pseudo-akuammigine possèdent, en effet, des configurations inverses au niveau du C-2 et pourtant la formation de la flavopicraline et de l'apo-pseudo-akuammigine respectivement semblent suivre des voies parallèles où la migration de la même liaison 6-7 est impliquée.

Cette remarque permet de conclure que, en milieu acide, le premier stade serait la formation de l'enchaînement indolénine (ou indoléninium) où le carbone 2 est trigonal.

Les transpositions en milieu acide et alcalin se différencient essentiellement par le fait que dans les premières la "migration 1-2" initiale intéresse la liaison 6-7 (détruisant l'enchaînement tryptaminique), alors que dans les secondes, la "migration 1-2" initiale intéresse la liaison 7-16.

Le reste du processus apparaît ensuite identique dans les deux cas : "migration 1-2" de la liaison initiale 2-3 vers la position 3-7 et stabilisation du carbocation en résultant (neutralisation de la charge positive apparaissant sur le carbone 2).

Or, du fait de la coplanéité des atomes N-1, C-2, C-3 et C-7 dans l'indolénine (ou l'indoléninium) initiale, le plan du système de l'indole est un bissecteur de l'angle dièdre défini par les plans C-2, C-7, C-16 et C-2, C-7, C-6 ; si bien que, à priori, les deux types de transposition sont soumis à des conditions stériques identiques.

On peut alors penser que c'est la possibilité ou l'impossibilité de formation du cycle tricarboné intermédiaire qui oriente la réaction vers l'une ou l'autre voie. En fin de compte, c'est seulement en milieu alcalin qu'un tel enchaînement cyclopropanique est susceptible de se former, ne serait-ce que parce que avec ou sans rétroaldolisation nécessaire, dans ces conditions, le carbone 16 est seulement trisubstitué.

ETUDE DU SPECTRE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DE LA PICRALINE

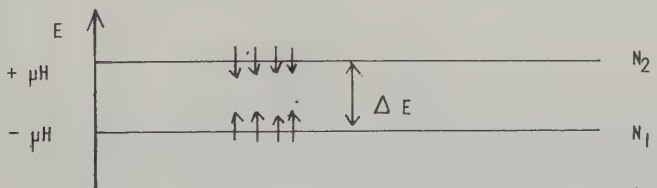
=====

Le spectre de résonance magnétique nucléaire de la picraline a été effectué sur un appareil Varian, type H R 100, à la fréquence de 100 Mc, en double et triple résonance (fig. 12).

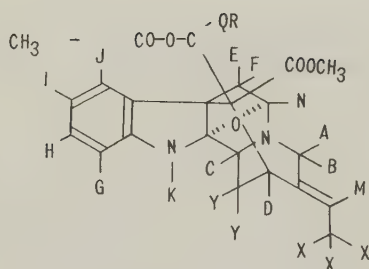
Les conclusions que l'on peut tirer de l'examen approfondi de ce spectre sont en plein accord avec la formule proposée pour la picraline ^{*}.

Double résonance :

Un proton ($I = 1/2$), placé dans un champ magnétique H possède deux niveaux d'énergie N_1 et N_2 . Toute transition entre ces deux niveaux nécessite l'apport d'un quantum d'énergie $E = h\nu = 2 \mu H$.

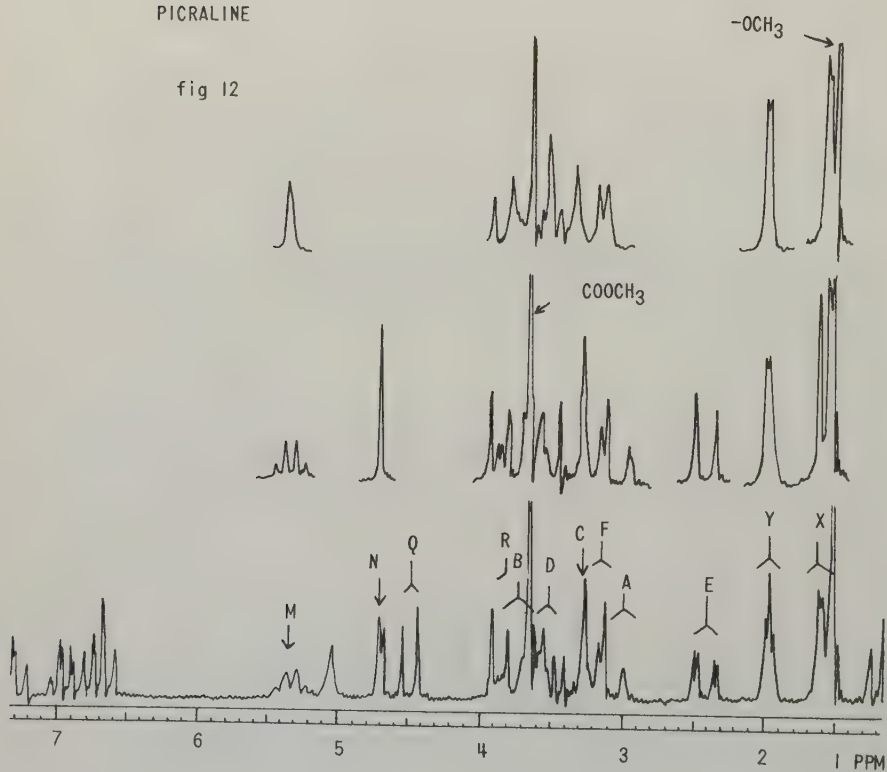


^{*} - Nous remercions le Docteur N. BHACCA de Varian Assoc. (Palo Alta, Californie) pour l'exécution de ce spectre et les expériences de découplage de spin des protons.



PICRALINE

fig 12



Les moments magnétiques $\pm \mu$ du proton P produisent au niveau d'un noyau proche Q à travers les électrons de liaisons un petit champ magnétique $\pm h$ si le spin de P est parallèle au champ H, $-h$ dans le cas contraire.

Q est couplé au proton P et sa résonance donne lieu à un doublet.

Si P et Q sont soumis à deux radiations électromagnétiques qui permettent d'obtenir la résonance simultanée de P et Q (double résonance) pour un même champ magnétique H : à ce moment Q ne perçoit plus le champ $\pm h$ dû à P (en effet, les transitions entre les deux niveaux d'énergie de P : N_1 et N_2 dues à la résonance sont beaucoup plus rapides et le champ h devient pratiquement nul. La résonance de Q donne lieu alors à un singulet situé au centre du doublet initial.

Protons aromatiques G, H, I, J

On relève dans la région des protons aromatiques un ensemble de 7 pics entre 6,5 et 7,5 ppm attribuable à 4 protons. Le proton G se présente sous forme d'un quadruplet centré à 7,4 ppm. Il est en effet dédoublé par le proton H ($J_{GH} = 7$ cps) et le proton I ($J_{GI} = 2$ cps).

Protons E, F et N

Un ensemble de pics situés à 2,42, 3,17 et 4,70 ppm désigne le système E F N.

La technique de double résonance permet de montrer qu'il n'existe aucun couplage entre F et N, mais que N est couplé à E.

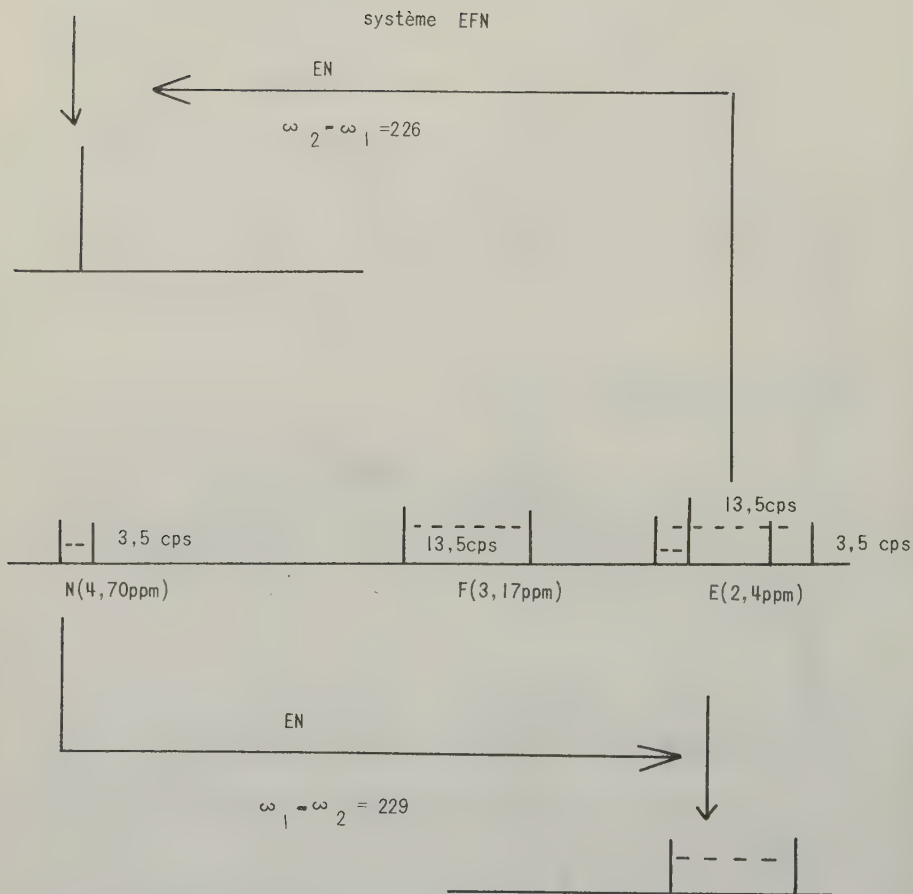


tableau XIII

En effet, E qui se présente sous forme d'un quadruplet (un proton couplé à deux protons non équivalents F et N : $J_{EF} = 13,5$, $J_{EN} = 3,5$) se transforme, par irradiation au voisinage de N, en un doublet ($\omega_1 - \omega_2 = 229$). De même, l'irradiation au voisinage de E transforme le doublet attribuable à N en un singulet ($\omega_2 - \omega_1 = 226$) (Tableau XIII).

Protons Q et R

Les protons Q et R se présentent sous la forme de deux doublets à 3,85 et 4,55, avec la même constante de couplage ($J = 10\text{cps}$). Leur non équivalence proviendrait de l'obstacle à la libre rotation, créé par l'encombrement de la fonction acétyle et de la proximité d'un carbone asymétrique (C-16).

Protons C, D, Y₂

Un ensemble de pics apparaissant à 1,97 et autour de 3,3 et 3,6 ppm désigne le système C D Y₂.

La position des protons C et D dans les bas champs s'explique respectivement par la position allylique de D et par la proximité d'un atome d'azote pour C.

Les deux protons Y donnent naissance à un triplet (deux protons équivalents couplés aux protons C et D avec des cons-

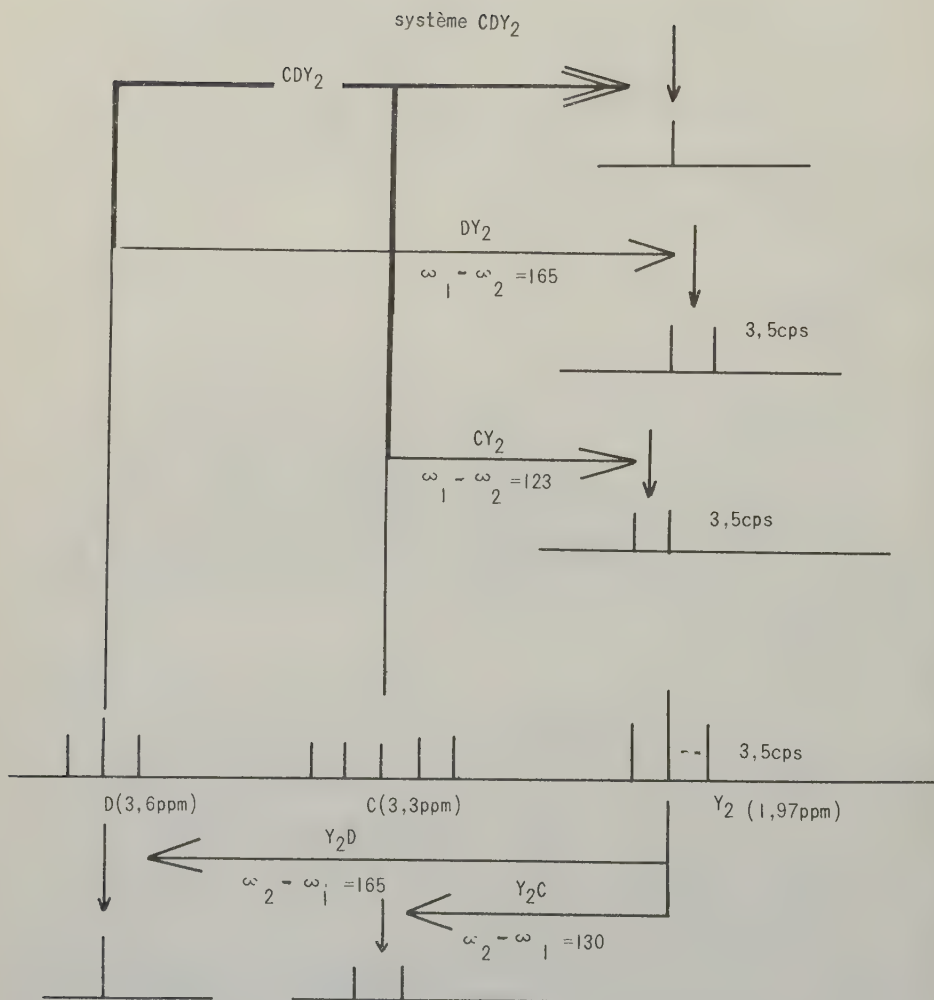


tableau XIV

tantes de couplage identiques ^{*}. $J_{Y_2C} = J_{Y_2D} = 3,5\text{cps}$). Par irradiation au voisinage de C, le triplet à 1,97, dû à Y_2 , se transforme en un doublet $J = 3,5\text{cps}$ ($\omega_1 - \omega_2 = 123$)^{*}. De même, l'irradiation au voisinage de D transforme ce triplet en un doublet possédant la même constante de couplage $J = 3,5\text{cps}$ que précédemment ($\omega_1 - \omega_2 = 165\text{cps}$).

Enfin, par la technique de triple résonance, l'irradiation concomitante des régions contenant C et D transforme Y_2 en un singulet.

D est également couplé à Y_2 et apparaît sous la forme d'un triplet à 3,6ppm qui, par irradiation au voisinage de Y_2 se transforme en un singulet ($\omega_2 - \omega_1 = 165\text{cps}$).

C est également couplé à Y_2 et aussi peut être au proton porté par l'azote indolinique. Il se produit sous forme d'un ensemble de pics pas très lisible, centré à 3,3ppm et l'irradiation de Y_2 le transforme en effet en un doublet ($\omega_2 - \omega_1 = 130$) (Tableau XIV).

Protons A B M X₃

Un ensemble de pics apparaissant à 5,53, 1,52, 3,1 et 3,7ppm correspond à un système A B M X₃.

^{*} - L'examen d'un modèle moléculaire montre, en effet, que les angles formés par l'un des protons Y avec C et l'autre proton Y avec D sont égaux deux à deux.

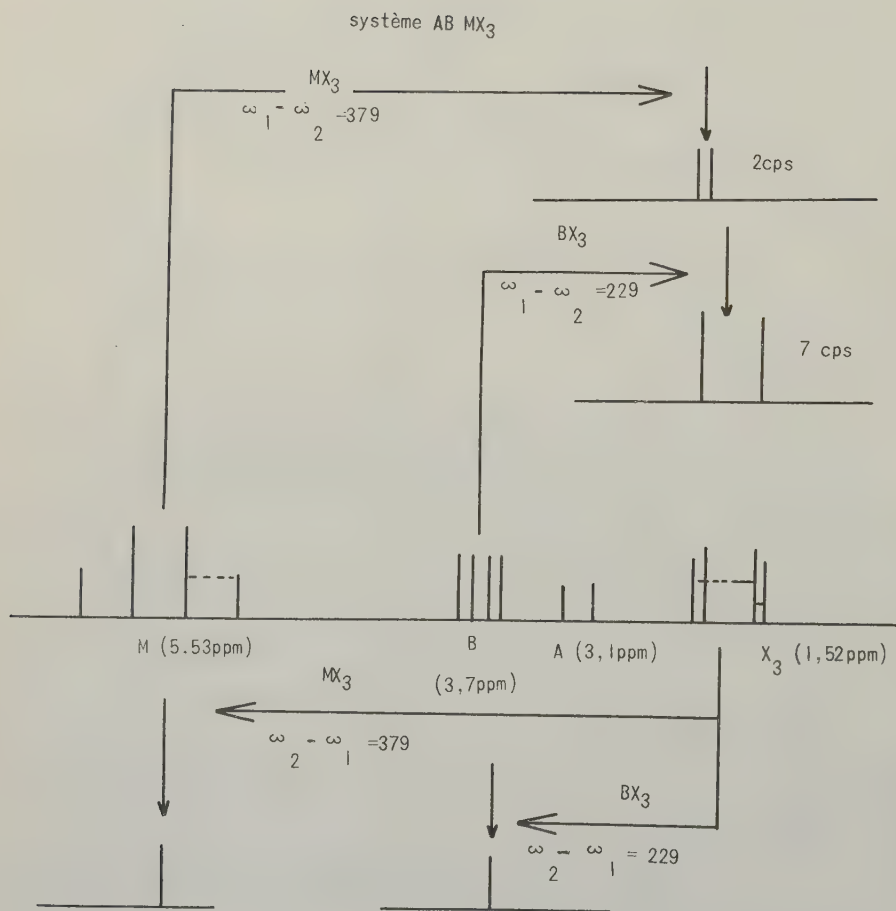


tableau XV

La technique de double résonance permet de montrer que X_3 est couplé à M et B ($J_{MX_3} = 7$ cps, $J_{BX_3} = 2$ cps).

En effet, X_3 se présente sous la forme d'un quadruplet qui, par irradiation au voisinage de M, se transforme en un doublet ($J_{BX_3} = 2$ cps) ($\omega_1 - \omega_2 = 379$ cps) et par irradiation au voisinage de B se transforme également en un doublet avec une constante de couplage $J_{MX_3} = 7$ cps ($\omega_1 - \omega_2 = 229$ cps).

Inversement, l'irradiation au voisinage de X_3 se traduit pour M, qui se présentait à l'origine sous forme d'un quadruplet ($J_{MX_3} = 7$ cps) par la formation d'un singulet ($\omega_2 - \omega_1 = 379$) et pour B, par la formation également d'un singulet ($\omega_2 - \omega_1 = 229$ cps). (Tableau XV).

Protons du groupement acétyle, de la fonction COO CH_3 , de l'azote indolinique.

- On note encore, dans ce spectre, le signal attribuable aux trois protons du groupement acétyle à 1,52 ppm (fig. 12). Sa position inhabituelle dans les hauts champs requiert un fort effet de déplacement dû, sans doute, à la proximité du cycle benzénique.

- Le proton indolinique apparaît à 8 ppm.

- Un dernier signal à 3,65 ppm représente les 3 protons équivalents de la fonction COO CH_3 .

Ainsi, à postériori, la structure de la picraline, établie par la chimie, permet d'interpréter les moindres détails du spectre de résonance magnétique nucléaire.

B I O G E N E S E

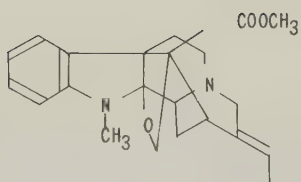
La pseudo-akuammigine 1, l'akuammine 2, la picraline 5, la désacétylpicraline 6, l'akuammiline 27, la désacétylakuammiline 28 sont donc les premiers représentants d'un type structural nouveau et ces alcaloïdes seront rassemblés sous le terme générique de "groupe de l'akuammiline".

En effet, des relations formelles assez simples permettent de comparer la structure de chacun d'eux à celle de l'akuammiline 27.

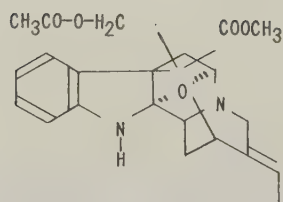
Ainsi, dans la pseudo-akuammigine, le groupement alcool primaire (C-17) s'est fixé sur la double liaison indolénine et, de plus, l'atome d'azote indolinique est porteur d'un groupement méthyle.

La picraline dérive très simplement de l'akuammiline par l'apparition d'un groupement hydroxylé sur C-5 qui, en attaquant, lui aussi, la double liaison indolénine, engendre l'enchaînement particulier : éther oxyde de dicarbinolamine.

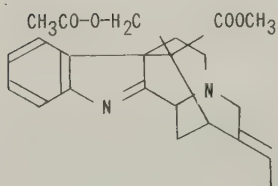
Il faut, maintenant, ajouter à ce groupe l'aspidodasicarpine 33, alcaloïde d'Aspidosperma dasycarpon, dont les relations avec la picraline ont été précisées (chapitre III, § 8) (44).



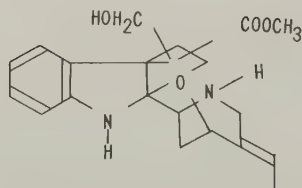
1 Ψ-akuammigine



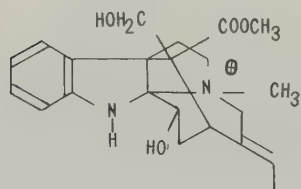
5 Picraline



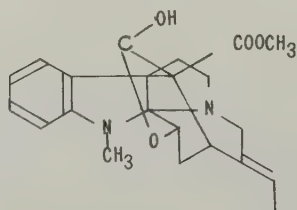
27 Akuammine



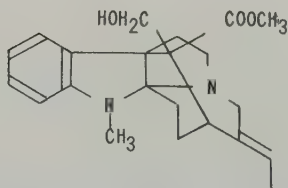
33 Aspidodasicarpine



18 Echitamine



34 Corymine

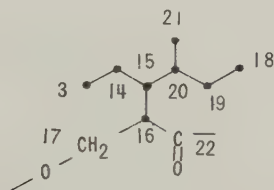


4 Hydrogéo-Ψ-akuammigine

tableau XVI

Le squelette fondamental de tous ces alcaloïdes apparaît très proche de celui de l'échitamine et de la corymine 34 (et on peut considérer que l'obtention de l'hydrogéo-pseudo-akuammigine réalise le passage "in vitro" du type akuammiline au type échitamine).

Il faut noter que les alcaloïdes des deux types dérivent de l'association de la tryptamine à l'unité suivante.



L'origine biogénétique de cette unité, commune à un grand nombre d'alcaloïdes du groupe de l'indole, est encore mal précisée (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69).

Mais, l'originalité de ces deux types structuraux réside dans l'existence de la liaison C-7 — C-16.

D'autre part, alors que tous les alcaloïdes du type akuammiline sont porteurs d'un résidu d'oxydation sur le carbone 2 :

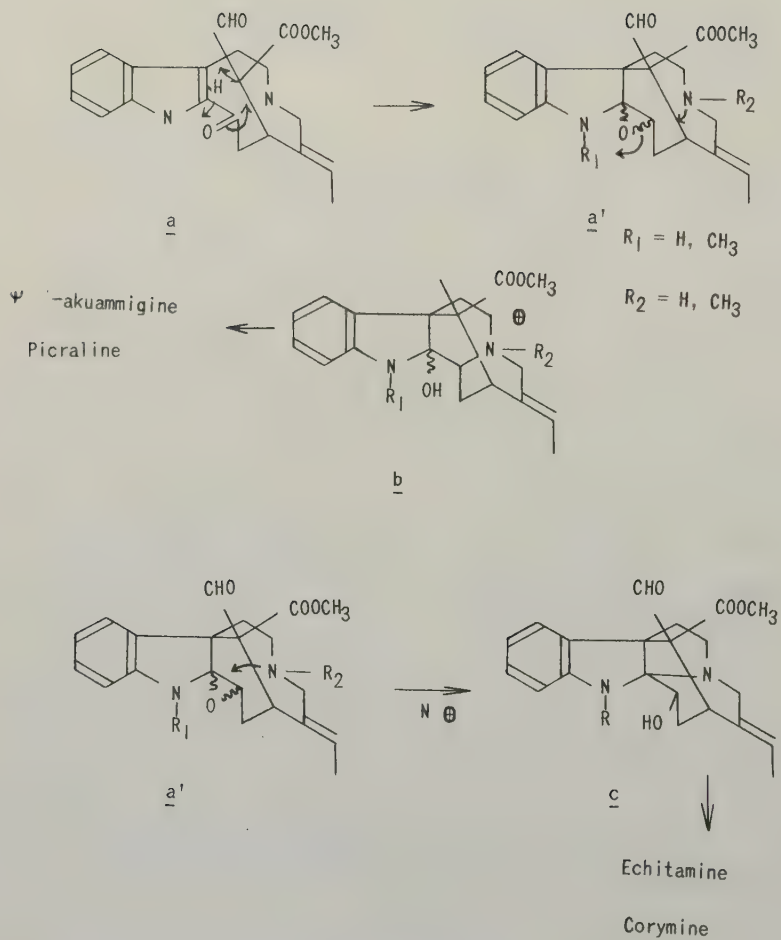
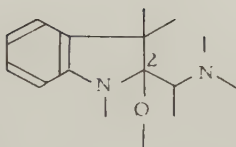
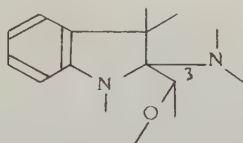


tableau XVII



L'échitamine et la corymine (39) portent, elles, un résidu d'oxydation sur le carbone 3 :



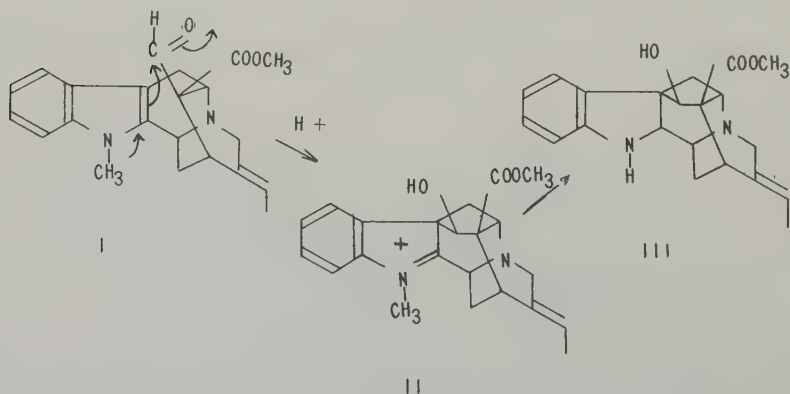
Ces remarques suggèrent l'hypothèse d'un précurseur biogénétique commun à ces alcaloïdes et incitent à tenter un rapprochement avec les alcaloïdes α -acyl indoliques, dont un précurseur généralisé a été figuré en a (Tableau XVII).

En effet, il est possible d'envisager (70) (16) que a ou a' conduisent rationnellement, soit au squelette b des alcaloïdes du groupe de l'akuammiline, soit au squelette c des alcaloïdes du groupe de l'échitamine.

Le mécanisme proposé ici n'est indiqué qu'à titre d'illustration et n'est pas appuyé par l'expérimentation. Il a seulement pour but de montrer :

- L'identité du degré d'oxydation, au niveau de l'indole, pour les alcaloïdes étudiés ici et pour les alcaloïdes α -acyl indoliques.
- Le rôle éventuel d'un groupement carbonylé en C-3 (cf a) qui explique la possibilité de la cyclisation nucléophile C-16 --- C-7* et l'existence d'un résidu d'oxydation sur C-2 (groupe de l'akuammiline), ou sur C-3 (groupe de l'échitamine).

* - En l'absence de groupement carbonylé en C-3, il faut insister sur le caractère général des additions électrophiles subies par C-7, tant "in vitro" que "in vivo". C'est ainsi que la cyclisation réductrice de l'aldéhyde ester I, réalisée en milieu acide, et conduisant par l'intermédiaire de l'indoléninium II au squelette III de la vincamajine (38) (53) semble représenter l'étape ultime de la biogénèse de ce dernier alcaloïde.



Notons que si une réduction du groupement aldéhydique de b ou c est nécessaire pour accéder à la majorité des alcaloïdes de ce groupe, la corymine 34 y a échappé, puisque son carbone 17, engagé dans une liaison hémiacétalique avec C-3 est au second degré d'oxydation.

A l'appui de cette hypothèse, il faut signaler la fréquence de la présence simultanée, dans une même plante, d'alcaloïdes des types akuammiline-échitamine, et d'alcaloïdes α acylindoliques :

- par exemple, dans le Picralima nitida lui-même, à côté des alcaloïdes qui font précisément l'objet de cette thèse, on trouve la picraphylline (voir tableau III) et dans l'Hunteria eburnea, à côté de la burnamine (désacétylpicraline) (71) on trouve la burnamicine (N_(b) méthyl-oxo-3, seco 3-4 geissoschizol).

CONCLUSION

Ainsi, avec l'étude de six alcaloïdes indoliniques étroitement apparentés, extraits des graines du Picralima nitida, se trouve mis à jour un type nouveau de structure.

Outre cette contribution à la chimie végétale, ce travail apporte quelques résultats intéressants dans d'autres domaines :

- deux méthodes originales de création de l'enchaînement indolénine (dégradation des dérivés N, tosylés ; oxydation par la méthode d'Oppenauer) ont été étudiées.

- le mécanisme de fragmentation de molécules complexes en spectrographie de masse a été précisé et l'attention a été attirée sur un écueil de cette méthode : lorsque deux molécules isomères donnent naissance, par rupture de liaisons carbonées, à un même intermédiaire subissant une fragmentation ultérieure, les spectres obtenus à partir de chacun des composés peuvent devenir très semblables. Cette remarque incite à un surcroît de prudence dans l'interprétation des spectres de masse.

- les molécules étudiées ici ont donné lieu à des réactions de transposition modifiant profondément leur structure et pour lesquelles des mécanismes plausibles ont été proposés.

- une étude détaillée par découplage de spin du spectre de résonance magnétique nucléaire de la picraline a pu être faite.

- enfin, l'examen des relations formelles existant entre les alcaloïdes, de type akuammiline, et d'autres alcaloïdes du groupe de l'indole, apporte une contribution au problème très actuel de la biogénèse de ces composés naturels.

PARTIE EXPERIMENTALE

- Les points de fusion ont été mesurés sur un microscope à platine chauffante de Köfler et sont corrigés.

- Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés en tubes de 2dm à l'aide du polarimètre Zeiss, pour la raie D du sodium ou à l'aide d'un polarimètre photo-électrique Zeiss.

- Les spectres UV ont été effectués en solution dans l'éthanol à 96°, à l'aide d'un spectrophotomètre Jobin-Yvon, type Maroc. Les longueurs d'ondes en $\lambda\mu$ sont suivies, entre parenthèses de la valeur du $\log \epsilon$ correspondant.

- Les spectres IR ont été tracés à l'aide d'un appareil Baird à double faisceau, ou d'un appareil Perkin-Elmer, type Infracord, en utilisant une suspension du produit dans la paraffine, ou une inclusion dans une pastille de KBr, ou en solution dans le chloroforme.

- Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été mesurés, sauf indications spéciales, sur un appareil Varian A-60, en solution dans le deutéro-chloroforme. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ (ppm) par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme étalon interne de référence.

- Les spectres de masse ont été déterminés, soit sur l'appareil C.E.C., type 21-103 C, par le système d'introduction normale, soit sur le même appareil par système d'introduction directe.

- Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec de l'alumine d'activité I standardisée, selon Brockmann de marque Merck.

- Les chromatographies sur couche mince, d'après E. STAHL, ont été réalisées sur appareil Desaga à l'aide de kieselgel G Merck neutre ou alcalinisé à la soude $\frac{N}{2}$.

- La révélation des alcaloïdes est faite, sauf indication contraire, à l'aide du réactif de Dragendorff.

- Les produits pour analyse ont été séchés plusieurs heures sous un vide de 0,01mm de mercure à 100°.

- Les nombres en chiffres arabes, mis entre parenthèses, s'appliquent aux dérivés décrits dans la partie théorique correspondante.

- Abréviations : calc. = calculé
 tr. = trouvé

- Le plan observé dans la partie expérimentale est le suivant :

I - Partie extractive

II - Structure de la picraline et de l'alcaloïde Y

III - Structure de l'akuammiline et de l'alcaloïde Z

x

X X

I - PARTIE EXTRACTIVE

A. OBTENTION DES BASES B -

6,500kg de semences préalablement dégraissées par l'éther de pétrole sont humectées au moyen de 10 litres d'éthanol à 95°. Après contact de 12 heures, la poudre est lixiviée par 30 litres d'éthanol. La solution éthanolique est ensuite distillée sous vide jusqu'à consistance d'extrait mou.

Le résidu est repris par 7 litres d'acide chlorhydrique 0,5 N, puis filtré sur kieselguhr. Au filtrat limpide, sont ajoutés 2 litres d'une solution de carbonate disodique. Le précipité formé est recueilli par filtration sur un entonnoir de Büchner, puis lavé longuement à l'eau distillée jusqu'à neutralité et séché sous vide en présence de P_2O_5 .

210 g. de bases "B" sont obtenus (32g/kg).

B. OBTENTION DES BASES B₂ -

Les bases "B" précédemment obtenues sont mélangées à 100 g de sable et placées dans l'extracteur d'un appareil de Soxhlet.

- Un premier épuisement est effectué par 2 litres d'éther de pétrole pendant 24 heures, par distillation de la solution éthéro-pétro-léique on obtient les bases B₁, soit 15,6g.

- Un deuxième épuisement est effectué par 2 litres d'éther pendant 48 heures. Au cours de cette extraction, il se forme, dans le ballon de l'extracteur, un précipité blanc. Une filtration permet d'obtenir 3,720g de cristaux blancs, identifiés à l'akuammine, F 315°, $[\alpha]_D^{20}$ - 65° (méthanol).

La concentration progressive de la solution étherée fournit un deuxième produit cristallisé : il s'agit de la picaline, F 182°, $[\alpha]_D^{20}$ - 124° (méthanol), poids = 1,700g.

Le résidu de distillation pèse 42g : ce sont les bases "B₂".

C. CHROMATOGRAPHIE DES BASES B₂ -

Les bases B₂ sont mises en solution dans 500ml de benzène à chaud. Par filtration, 8g d'insoluble sont séparés. La solution benzénique limpide est chromatographiée sur une colonne de 1,200Kg d'alumine.

L'élution se fait par le benzène, l'éther et le méthanol et, intermédiairement, par des mélanges de ces solvants dans des proportions croissantes. Les fractions de l'éluat sont de 800ml. Les diverses fractions, évaporées à sec et pesées, sont reprises individuellement ou, selon le cas, rechromatographiées.

- Les fractions benzène 80 -éther 20 sont rechromatographiées sur 40g d'alumine. Les fractions de l'éluat sont de 35ml. Elles permettent d'éluer par le mélange benzène 90 -éther 10, 290mg de désacétyl-akuammiline pure.

- Les fractions éther 99 -méthanol 1 (fractions de 111 à 130) sont rechromatographiées sur 120mg d'alumine. Les fractions de l'éluat sont de 100ml. Elles permettent d'éluer au moyen du mélange benzène 90 - éther 10, 800mg de picraline et au moyen de l'éther pur, 1,200g de désa-cétylpicraline.

- Les fractions benzène 90 -éther 10 (fractions de 45 à 53) sont dissoutes dans 4ml de méthanol. 2 gouttes d'acide chlorhydrique sont ajoutées, ainsi que 10ml d'éther. Un précipité se forme qui cristallise dans la solution. La filtration permet d'obtenir 300mg de chlorhydrate d'akuammiline.

Solvant d'élution	Fractions	Poids	Taches en chro- matographie	alcaloïdes
Benzène	1 à 6			
Benzène	7 à 15	1,5 g	1	pseudo-akuammigine
Benzène	16 à 31	3,5 g	1	pseudo-akuammigine akuammicine
Benzène	32 à 40	3 g	1	akuammicine
Benzène 95 Ether 5	41 à 44	1,65g	3	akuammigine ClH
Benzène 90 Ether 10	45 à 53	2,6 g	3	akuammiline ClH
Benzène 80 Ether 20	54 à 70	1,3 g	4	
Ether	71 à 95	5 g	1	picraline
Ether	96 à 110	1 g	2	
Ether 99 Méthanol 1	111 à 130	4 g	2	

II - STRUCTURE DE LA PICRALINE ET DE L'ALCALOÏDE Y

PICRALINE (5)

La picraline se présente sous forme de fines aiguilles blanches.

F 180°, $\left[\alpha\right]_D^{20}$ - 124° (méthanol, c = 1,06), pK_a 6,1.

Spectre UV : En milieu éthanolique neutre (c = 10,8mg/l) : max à $\lambda_{m\mu}$ log ϵ : 232 (3,88), 287 (3,41).

En milieu acide chlorhydrique 5N (c = 10,8mg/l) : max à $\lambda_{m\mu}$ log ϵ : 235 (3,66), 283 (3,31).

Spectre IR : Bandes à 3380cm⁻¹, 1730cm⁻¹, 1715cm⁻¹, 1605cm⁻¹, 1250cm⁻¹.

Spectre de masse : Pic moléculaire à M⁺ 410.

Spectre de R.M.N. : Entre 6,5 et 7,5, plusieurs signaux (4 protons), à 3,67ppm, un singulet (3 protons) ; à 1,58ppm, un signal complexe (6 protons) ; à 8ppm, un singulet (1 proton) ; à 5,4ppm, un quartet (1 proton).

<u>Analyse</u> :		C	H	O	N
pour C ₂₃ H ₂₈ O ₅ N ₂	calc. %	66,97	6,84	6,79	19,4
pour C ₂₃ H ₂₆ O ₅ N ₂	calc. %	67,30	6,39	6,83	19,49
	tr. %	67,72	6,76	6,88	19,11
O-CH ₃					
	calc. %	7,5 pour un O-CH ₃			
	tr. %	7,9			

H mobile (Zerevetinoff)	calc. %	0,24 pour un H ⁺
	tr. %	0,26

C-CH₃ (méthode de KUHN ROTH modifiée)

calc. %	13	pour deux C-CH ₃
tr. %	13,5	

Saponification de la picraline : 80mg de picraline sont dissous dans 10ml de KOH hydro-alcoolique 2 M et soumis à une ébullition à reflux de 3 heures. Après refroidissement, l'alcool est éliminé par distillation sous pression réduite et la solution est acidifiée au moyen de l'acide sulfurique dilué. Les acides volatils sont entraînés par la vapeur d'eau, recueillis dans de l'eau distillée neutre et titrés par une solution de potasse 0,01 N (soit 15,8ml de KOH 0,01N)

CH₃COOH par molécule de picraline

calc.	1
tr.	0,79

La chromatographie sur papier (suivant la technique de Percheron) des acides volatils ainsi entraînés met en évidence une seule tache de R_f, identique à celui de l'acide acétique.

IODOMETHYLATE DE PICRALINE

F 300° $\left[\alpha \right]_D^{20} - 100^\circ$ (chloroforme c = 0,99)

Spectre UV : En milieu éthanolique neutre - max à λ_{μ} 223, 280.

Spectre IR : Bandes à 1745cm^{-1} , épaulement à 1725cm^{-1} .

Analyse : Calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_2\text{I}$

	C	H	I
calc. %	52,2	5,24	22,99
tr. %	51,19	5,50	21,36

DESACETYL PICRALINE - ALCALOIDE Y (6)

F 197° $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 119^{\circ}$ (chloroforme, $c = 0,67$)

Spectre UV : En milieu éthanolique neutre ($c = 9\text{mg/l}$) ; max à λ_{μ}
log ϵ 232 (3,77), 287 (3,44).

En milieu acide chlorhydrique 5 N ; max à λ_{μ} log ϵ
241 (3,74), 246 (3,72), 310 (3,80).

Spectre IR : Bandes à 3700cm^{-1} , 1710cm^{-1} , 1610cm^{-1} .

Spectre de R.M.N. : entre 6,5 et 7,5ppm, plusieurs signaux (4 protons) ;
à 3,75ppm, un singulet (3 protons) ; à 5,3ppm, un quadruplet (1 proton) ;
à 1,57ppm, un quadruplet (3 protons).

Analyse : pour $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$

	C	H	O
calc. %	68,40	6,57	17,37
tr. %	67,22	6,43	17,80

ACTION DU METHANOL CHLORHYDRIQUE SUR LA PICRALINE :
DESACETYL PICRALINE (6) ET FLAVOPICRALINE (32)

840mg de picraline sont dissous dans 20ml de méthanol. La solution est saturée par un courant de gaz chlorhydrique : le mélange s'échauffe pendant la dissolution du gaz dans le méthanol, puis revient à une température normale. La réaction est ensuite poursuivie pendant 6 heures à reflux sur bain-marie. La solution prend une teinte jaune foncée.

Après refroidissement, le mélange est noyé par 100ml d'eau distillée, puis alcalinisé par la soude diluée en présence de glace, et l'on revient à pH faiblement acide, par addition d'acide acétique, puis le méthanol est distillé sous pression réduite. La solution est de nouveau alcalinisée, puis extraite par 3 fois 100ml d'éther. Les solutions étherées, légèrement teintées en jaune, sont lavées à l'eau (dans laquelle la coloration passe), séchées sur sulfate de sodium et distillées jusqu'à siccité. On recueille 162mg d'un résidu amorphe A.

Les eaux-mères de la réaction fortement teintées en jaune précipitent par le réactif de Mayer, en milieu chlorhydrique. Elles sont extraites 3 fois par 100ml de chloroforme, ainsi que les eaux de lavage des liqueurs étherées que l'on extrait par 200ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques, lavées, séchées, distillées, laissent un résidu jaune de 300mg, B.

1° - Le résidu A, obtenu par distillation des liqueurs étherées, est dissous dans 5ml de benzène et chromatographié sur 5g d'alumine. Ce qui permet d'éluer par le mélange benzène 90 - éther 10, 110mg

d'un produit qui cristallise dans l'éther sous forme de tablettes quadrangulaires et dont les constantes physiques, $F 197^\circ$, $[\alpha]_D^{20} - 119^\circ$ (chloroforme), et les spectres sont identiques à ceux de la désacétylpicraline (6).

2 - Le produit B cristallise dans le méthanol sous forme de fines aiguilles jaunes. Il a reçu le nom de flavopicraline (32), $F 300^\circ$.

Spectre UV : En milieu éthanolique neutre ($c = 9,4 \text{ mg/l}$), max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ $\log \epsilon$ 245 (4,14), 390 (3,90).

Spectre IR : Bandes à 1750 cm^{-1} , 1555 cm^{-1} , 1575 cm^{-1} .

Spectre de masse : pic moléculaire $M^+ = 336$

Analyse : pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$

	C	H	O
calc. %	70,98	6,55	14,18
tr. %	70,53	6,15	14,23

Pas de OCH_3 dosable par la méthode de Zeisel.

REDUCTION DE LA PICRALINE PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM : PICRALINOI (7)

1g de picraline est dissous dans 200ml d'un mélange à parties égales d'éther et de tétrahydrofurane, parfaitement anhydre. La solution est versée dans un appareil de Soxhlet, alors que 500mg de

LiAlH_4 sont dispersés sur une couche de coton de verre placée dans l'extracteur. La réaction est poursuivie six heures à reflux sur bain-marie.

Après refroidissement et destruction du complexe par l'éther humide, puis acidification par l'acide chlorhydrique à pH 3, les solvants organiques sont distillés sous pression réduite. La solution est additionnée de 100ml d'une solution saturée de sel de seignette, puis alcalinisée au moyen de lessive de soude diluée. Le précipité formé est extrait par 3 fois 100ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, fournissent, par distillation jusqu'à siccité, 752mg d'un résidu incolore.

Le produit obtenu est cristallisé dans le méthanol (500mg). Il se présente sous la forme de cristaux quadrangulaires : picralinol (7), F 244°, $[\alpha]_D^{20}$ - 150° (chloroforme, c = 0,954) ; pK_a = 8,15.

Spectre UV : En milieu éthanol neutre (c = 8mg/l) ; max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ log ϵ 245 (3,94), 295 (3,67).

Spectre IR : Bandes à 3600cm^{-1} , 1605cm^{-1} , 1240cm^{-1} .

Spectre de masse : Pics à m/e 326, 309, 252, 196, 178, 144, 130, 122.

Spectre de R.M.N. : Entre 6,5 et 7,5ppm, plusieurs signaux (4 protons) ; à 3,7ppm, un signal complexe (4 protons) ; à 1,57ppm, un quadruplet (3 protons).

Analyse : pour $C_{20}H_{26}O_2N_2$

	C	H
calc. %	73,59	8,03
tr. %	73,72	7,93

REDUCTION DE LA PICRALINE PAR LE DEUTERURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM : D₄ PICRALINOL (74)

Par le même procédé que précédemment décrit, on obtient, à partir de 168mg de picraline, un résidu incolore (100mg) de d₄-picralinol.

REDUCTION DE LA DESACETYL PICRALINE PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM : PICRALINOL (7)

La réduction de la désacétylpicraline, dans les mêmes conditions que la picraline, conduit au même alcool cristallisé : le picralinol.

ACTION DE LA POTASSE METHANOLIQUE SUR LA PICRALINE : DESACETYL-DESFORMOPICRALINE (8)

2,360g de picraline sont dissous dans 50ml d'une solution de potasse normale dans un mélange méthanol-eau (80-20). La réaction est conduite à reflux sur bain-marie bouillant, sous atmosphère d'azote, pendant 10 minutes, puis poursuivie à la température du laboratoire pendant 24 heures.

Il s'est formé un précipité blanc que l'on recueille après filtration. On obtient ainsi 776mg d'un produit cristallisé en forme de fines aiguilles.

Les eaux-mères de la réaction sont extraites ensuite 3 fois par 100ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques, lavées, séchées sur sulfate de sodium anhydre, distillées jusqu'à siccité, laissent un résidu blanc, pesant un gramme, qui, au contact de l'air, devient rapidement violet.

Ce résidu est redissous dans 50ml de benzène et chromatographié sur 30g d'alumine. On élue, au benzène 80 -éther 20, 600mg d'un produit homogène en chromatographie sur couche mince, identique au produit cristallisant dans le milieu de la réaction et obtenu par filtration.

Par recristallisation dans le méthanol, on obtient un premier jet de 1g de désacétyl-desformopicaline, se présentant sous la forme de fines aiguilles; $F 215^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} - 51^{\circ}$ (méthanol, $c = 1,2$).

Spectre UV : En milieu éthanolique neutre ($c = 11\text{mg/l}$), max à $\lambda_{\text{m}\mu}$
 $\log \epsilon$ 235 (3,75), 288 (3,42).

Spectre IR : Bandes à 3440cm^{-1} , 1725cm^{-1} , 1610cm^{-1} .

Spectre de masse : Pic moléculaire à $M^+ 338$.

Spectre de R. M. N. : Entre 6,7 et 7,4ppm, plusieurs signaux (4 protons) ; à 5,45ppm, un quartet (1 proton) ; à 3,7ppm, un singulet (3 protons) ; à 1,5ppm, un quadruplet (3 protons).

La désacétyl-desformopicaline est également obtenue par action de la potasse méthanolique sur la désacétylpicaline.

La d₁ désacétyl-desformopicaline (8₁) est obtenue suivant le même procédé, par action sur la picraline d'une solution de potasse normale dans le méthanol deutérié et l'eau lourde.

ACTION DE L'HYDRURE D'ALUMINIUM ET LITHIUM SUR
LA DESACETYL-DESFORMOPICALINE : DESFORMOPICALINOL

(9)

584mg de désacétyl-desformopicaline sont dissous dans un mélange de 50ml de tétrahydrofuranne et 50ml d'éther parfaitement anhydre et placés dans le ballon d'un appareil de Soxhlet. 100mg d'hydrure de lithium et d'aluminium sont disposés sur un tampon de coton de verre dans l'extracteur de l'appareil et la réaction est poursuivie au bain-marie bouillant pendant 5 heures.

Le mélange réactionnel prend une teinte jaune qui passe rapidement au blanc. Après refroidissement, l'excès d'hydrure est décomposé par addition d'éther humide, puis d'eau distillée. La solution est acidifiée par l'acide chlorhydrique dilué, puis les solvants organiques sont éliminés par distillation sous pression réduite. On ajoute 10g de sel de seignette ; on alcalinise au moyen de la soude diluée et on extrait par 200, puis 2 fois 150ml de chloroforme. Les liqueurs chloroformiques réunies, lavées, séchées, distillées, laissent un résidu mousseux pesant 517mg.

Le desformopicralinol n'a pu jusqu'ici être obtenu à l'état cristallisé, $[\alpha]_D^{20} - 26^\circ$ (méthanol, $c = 1, 13$).

Spectre IR : Bandes à 3220cm^{-1} , 2850cm^{-1} , 1620cm^{-1} .

Spectre UV : En milieu éthanol neutre ; max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ 243, 290.

Spectre de masse : Pics à m/e 296, 281, 194, 182, 166, 144; 130, 122.

Le produit deutérié d_1 desformopicralinol (2_1) est obtenu par action de l'hydruure de lithium et d'aluminium sur la d_1 désacétyl-desformopicraline.

IODOMETHYLATE DE DESFORMOPICRALINOL

0, 1ml d'iodure de méthyle, exempt d'iode libre, sont ajoutés à une solution de 25mg de desformopicralinol dans 1ml de benzène et 0, 5ml de méthanol. Il se produit une floculation. Le mélange est chauffé légèrement jusqu'à disparition du trouble, puis porté à 0° . L'iodométhylate de desformopicralinol cristallise immédiatement, F 285° - 300° .

Analyse pour $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O} \text{ N}_2\text{I}$

	C	H	I
calc. %	54,87	6,21	28,95
tr. %	55,12	6,33	27,81

ACETYLATION DU DESFORMOPICRALINOL :

O,N, DIACETYL-DESFORMOPICRALINOL (10)

Une solution de 70mg de desformopicralinol, dans 1ml de pyridine et 2ml d'anhydride acétique, est maintenue, 24 heures, à la température du laboratoire. Après addition de 100ml d'eau distillée et alcalinisation au moyen de la soude diluée en présence de glace, le produit de la réaction est extrait par 150ml, puis 2 fois 100ml de chloroforme. Les liqueurs chloroformiques sont lavées longuement à l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium, distillées jusqu'à siccité et laissent 80mg d'un résidu hétérogène en chromatographie en couche mince.

Par chromatographie sur 2,4g d'alumine, on élue au moyen du mélange benzène 95 -éther 5, 59mg du dérivé diacétylé. Ce produit, sublimé à 220° sous un vide de 0,01mm de mercure, fournit une laque incolore qui n'a pu jusqu'ici être cristallisée.

Spectre UV : En milieu éthanol neutre ; max à λ_{mp} $\log \epsilon$ 252 (3,97), 278 (3,51).

Spectre IR : Bandes à 1740cm^{-1} et 1665cm^{-1} .

Spectre de masse : Pic moléculaire à M^+ 380.

Analyse : pour $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$

	C	H
calc. %	72,68	7,42
tr. %	71,46	7,42

ACTION DU MELANGE FORMYLANT SUR LE DESFORMO-
PICRALINOL : N_{7(a)} FORMYL-DESFORMOPICRALINOL (11)

490mg de desformopicralinol sont ajoutés à un mélange de 10ml d'anhydride acétique et 10ml d'acide formique, préalablement porté, pendant 2 heures, à 60° sur bain-marie à reflux et refroidi. La solution est ensuite additionnée de 100ml d'eau distillée et alcalinisée en présence de glace par la soude diluée. Le précipité formé est extrait par 3 fois 100ml de chloroforme.

Les solutions chloroformiques, lavées, séchées, distillées jusqu'à siccité, laissent un résidu de 520mg qui présente, en chromatographie sur couche mince, 4 taches importantes.

Le résidu, dissous dans 10ml de benzène, est chromatographié sur 30 fois le poids d'alumine. Il est possible d'éluer 130mg d'un produit homogène en chromatographie sur couche mince par le mélange benzène 80 - éther 20. Ce produit cristallise au contact de l'acétone, F 228°, $[\alpha]_D^{20}$ - 232° (méthanol, c = 1).

Spectre UV : En milieu éthanol neutre (c = 13,2mg/l) ; max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ log ϵ 252 (3,64), 285 (3,53).

Spectre de masse : Pic moléculaire M⁺ 324.

Analyse : pour C₂₀H₂₄O₂N₂

	C	H
calc. %	74,04	7,46
tr. %	74	7,35

ACTION DE L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM
SUR LE N_(a) FORMYL-DESFORMOPICRALINOL : DESFORMO-
PSEUDO-AKUAMMIGOL (12)

20mg de N_(a) formyl-desformopicralinol sont mis en solution dans 50ml d'un mélange à parties égales d'éther et de tétrahydrofurane anhydre. 100mg d'hydrure de lithium et d'aluminium sont ajoutés à la solution et la réaction est poursuivie 8 heures à reflux sur bain-marie.

Après refroidissement, destruction de l'excès de réactif par l'éther humide, puis acidification par l'acide chlorhydrique, les solvants organiques sont distillés. La solution est additionnée de 50ml d'une solution saturée de sel de seignette, puis alcalinisée par la soude diluée en présence de glace et extraite par 150ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques laissent un résidu amorphe, homogène en chromatographie sur couche mince, de 10mg.

L'action de l'acide nitrique sur ce résidu se traduit par l'apparition d'une coloration rouge intense.

Spectre UV : En milieu éthanol neutre ; max à $\lambda_{\text{m}\mu}$: 242, 295.

Spectre IR : Bandes à 3300cm^{-1} , 1600cm^{-1} , 1420cm^{-1} et 750cm^{-1} .

Spectre de masse : Pics moléculaire à M^+ 310.

FORMYLATION DU PICRALINOL : O,O,N TRIFORMYL-
PICRALINOL (13)

Un mélange formylant est préparé en chauffant 2 heures à 60°, 10ml d'anhydride acétique et 10ml d'acide formique à 97%. Au mélange refroidi, on ajoute 200mg de picralinol. La réaction est poursuivie 72 heures à la température du laboratoire. Le mélange réactionnel est dilué par 50ml d'eau et 150g de glace, puis alcalinisé par la soude diluée, ajoutée goutte à goutte sous agitation. Le précipité formé est extrait par 3 fois 100ml de chloroforme, dans une ampoule à décantation. Les phases chloroformiques sont lavées à l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium, puis distillées jusqu'à siccité. Elles abandonnent 120mg du dérivé triformylé. Ce produit n'a pu être obtenu cristallisé, mais il est homogène en chromatographie en couche mince.

Spectre UV : En milieu éthanolique neutre ; max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ 252, 280.

Spectre IR : Bandes à 1705cm^{-1} , 1655cm^{-1} .

Spectre de masse : Pic moléculaire M^+ 410.

Spectre de R. M. N. : 3 singulets à 7,78 ; 8,03 ; 8,28 ppm correspondant chacun à un proton.

ACTION DE L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM SUR
LE O,O,N TRIFORMYLPICRALINOL : PSEUDO-AKUAMMIGOL (3)

100mg de O,O,N triformylpicralinol sont mis en solution dans un mélange de 50ml de tétrahydrofuranne et 100ml d'éther anhydre. 100mg d'hydrure double de lithium et d'aluminium sont placés dans l'extracteur d'un appareil de Soxhlet. La réaction est poursuivie 6 heures, à reflux, sur le bain-marie. Après destruction de l'excès de réactif par l'éther humide, acidification par l'acide chlorhydrique, distillation des solvants organiques sous pression réduite, la solution est additionnée de 100ml d'une solution saturée de sel de seignette, puis alcalinisée par la soude diluée et extraite par le chloroforme. Les solutions chloroformiques, traitées selon les procédés usuels, fournissent un résidu de 52mg qui, par cristallisation, donne 35mg d'un produit dont les constantes physiques, $F\ 201^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} - 210^{\circ}$ (éthanol), et les spectres UV, en solution éthanolique, $\max\ \lambda\ \mu\mu = 250, 295$, IR et de masse sont superposables à ceux du pseudo-akuammigol.

ACTION DU BOROHYDRURE DE POTASSIUM SUR LA PICRALINE : DESACETYL DESFORMO HYDROGENO PICRALINE (19)

2g de borohydrure de potassium sont ajoutés par petites fractions à une solution de 100mg de picraline dans 30ml de méthanol. La réaction est poursuivie 6 heures à reflux sur bain-marie bouillant. Après refroidissement, 150ml d'acide chlorhydrique 2N sont ajoutés et le méthanol est éliminé par distillation

sous pression réduite. La solution est alcalinisée au moyen de la soude diluée et le produit de la réaction est extrait en 3 fois par 200ml d'éther. Les liqueurs étherées sont lavées, séchées, distillées jusqu'à siccité. Elles laissent un résidu de 66mg qui devient rapidement rouge à l'air et doit être conservé sous azote.

Spectre UV : En solution éthanolique neutre ; max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ 240 (3, 94), 296 (3, 77).

Spectre IR : Bande à 1730cm^{-1} .

Spectre de masse : Pics à m/e 340.

Spectre de R.M.N. : Entre 6,4 et 7,4ppm, plusieurs signaux (4 protons) ; à 3,7ppm, un singulet (3 protons) ; à 5,5ppm, un quadruplet (1 proton) ; à 1,55ppm, un quadruplet (3 protons).

ACETYLATION DE LA DESACETYL DESFORMO HYDROGENO PICRALINE (20)

155mg du produit obtenu par action du borohydrure de potassium sur la picraline sont dissous dans 1ml de pyridine et 1ml d'acétate d'hydrogène. La solution est maintenue 24 heures à la température du laboratoire, puis noyée dans 100ml d'eau distillée. Après alcalinisation par la soude diluée en présence de glace, le produit de la réaction est extrait par 200ml de chloroforme. Les liqueurs chloroformiques, lavées, séchées sur sulfate de sodium anhydre, distillées jusqu'à siccité, fournissent 166mg d'un vernis peu coloré qui est stable au contact de l'air.

Par chromatographie sur 30 fois le poids d'alumine, on élué, au benzène 90 -éther 10, 62mg du dérivé acétylé pur. Ce produit n'a pu être cristallisé jusqu'à maintenant ; $[\alpha]_D^{20} - 68^\circ$ (éthanol, c = 0,68).

Spectre UV : En milieu éthanolique (c = 30mg/l) ; max à $\lambda_{\text{m}\mu}$
log ϵ 240 (3,91), 295 (3,51).

Spectre IR : Bandes à 1750cm^{-1} , 1630cm^{-1} , 1610cm^{-1} .

Spectre de masse : Pic moléculaire à M^+ 382.

Spectre de R.M.N. : Entre 6,5 et 7,3ppm, plusieurs signaux (4 protons) ; à 5,6ppm, un quadruplet (1 proton) ; à 3,7ppm, un singulet (3 protons) ; à 2,2ppm, un singulet (3 protons) ; à 1,6ppm, un quadruplet (3 protons) ; à 4,7ppm, un singulet (1 proton, échangeable par D_2O).

ACTION DU DEUTERURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM
SUR LE PRODUIT ACETYLE DE REDUCTION DE LA
PICRALINE PAR KBH_4 (21)

20mg du produit obtenu dans l'opération précédente (picraline - KBH_4 - acétylation) sont dissous dans 100ml d'éther anhydre. La solution est additionnée de 100mg de deutérure d'aluminium lithium et chauffée à reflux 8 heures.

Après destruction du complexe par affusion d'éther humide, puis d'eau distillée et acidification par l'acide chlorhydrique dilué, on ajoute 2g de sel de seignette et on alcalinise au moyen de la lessive de soude diluée.

La solution aqueuse est extraite dans une ampoule à décantation par l'éther qui se trouve à son contact, puis encore 2 fois 50ml d'éther. Les liqueurs éthérées, lavées à l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium, distillées jusqu'à siccité, laissent un résidu de 14mg homogène en chromatographie en couche mince.

Spectre de masse : M^+ 347

Spectre IR : Bandes à 3200cm^{-1} , 1600cm^{-1} et 1475cm^{-1} .

ACTION DU CHLORURE DE TOSYLE SUR LE DESFORMO-
PICRALINOL : O,N DITOSYL DESFORMOPICRALINOL (22)

400mg de desformopicralinol sont dissous dans 5ml de pyridine et additionnés de 800mg de chlorure de tosyle. La réaction est poursuivie 24 heures, à la température du laboratoire. 100ml d'eau glacée sont ajoutés au mélange réactionnel qui est alcalinisé au moyen de la soude diluée. Les solutions chloroformiques longuement lavées à l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium, distillées jusqu'à siccité, laissent un résidu de 470mg hétérogène en chromatographie sur couche mince.

Ce mélange, mis en solution dans le benzène, est chromatographié sur 13g d'alumine. 306mg de produit pur sont élués par le benzène 95 -éther 5. Ce produit n'a pu, jusqu'ici, être cristallisé.

Spectre UV : En milieu éthanol neutre ($c = 13\text{mg/l}$) ; max à λ_{mp}
 $\log \epsilon$ 225 (4,61), 255 (4,14).

Spectre IR : Bandes à 1600cm^{-1} .

Spectre de masse : Pic moléculaire à M^+ 606.

ACTION DE L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM SUR
LE O,N DITOSYL DESFORMOPICRALINOL : DESFORMOPICRALINANE
(14) ET DEHYDRO 1-2 DESFORMOPICRALINANE (23).

200mg de O,N ditosyl desformopicalinol sont dissous dans 200ml d'un mélange à parties égales d'éther et de tétrahydrofurane parfaitement anhydre. 100mg d'hydrure double de lithium et d'aluminium sont ajoutés à la solution. La réaction est poursuivie à reflux sur bain-marie bouillant pendant 8 heures. Après destruction de l'excès de réactif par addition ménagée d'éther humide, puis d'eau distillée, 100ml d'acide chlorhydrique 2 N sont ajoutés, puis les solvants organiques sont éliminés par distillation sous pression réduite. On y ajoute alors 3g de tartrate double de potassium et de sodium et on alcalinise au moyen de soude diluée en présence de glace. La solution aqueuse est extraite par 2 fois 100ml, puis 50ml

d'éther. Les solutions étherées, lavées, séchées, distillées, jusqu'à siccité, laissent un résidu de 142mg, hétérogène en chromatographie sur couche mince.

Le résidu dissous dans 10ml de benzène est chromatographié sur 3,5g d'alumine. 57mg sont élués par le mélange benzène 50 - éther 50, mais présentent encore 2 taches en chromatographie sur couche mince (éluant = chloroforme 93 -méthanol 7).

Le mélange est soumis à une température croissante sous un vide de 0,01mm de mercure. A 160°, il se dépose dans les parties froides du tube à sublimer 25mg d'une laque incolore = desformopicalinane.

Spectre UV : En milieu éthanol neutre ; max à λ μ 242, 290.

Spectre IR : Bandes à 1600cm^{-1} , 3600cm^{-1} .

Spectre de masse : Pic moléculaire M^+ 230 ; pics à m/e 265, 251, 197, 150, 144, 130, 122, 95.

A 260°, se déposent quelques cristaux blancs (4mg) : dehydro 1-2 desformopicalinane.

Spectre UV : En milieu éthanolique neutre ; max à λ μ 223, 257.

Spectre de masse : pic à M^+ 278

PREPARATION DU N_(a) TOSYL DIHYDRO 2-16 AKUAMMICINE (24)

100mg de dihydro 2-16 akuammicine sont dissous dans 2ml de pyridine et additionnés de 250mg de chlorure de tosyle. La réaction est poursuivie à la température du laboratoire pendant 48 heures. 50ml d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel qui est alcalinisé par la soude diluée en présence de glace. Le produit est extrait par 200ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques sont longuement lavées à l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium et distillées. Elles laissent un résidu de 120mg, hétérogène en chromatographie sur couche mince.

Ce résidu dissous dans 5ml de benzène est chromatographié sur 4g d'alumine. Le mélange benzène 90 -éther 10 permet d'éluer 70mg d'un produit homogène en chromatographie sur couche mince et de Rf différent de celui de la dihydro 2-16 akuammicine. Ce produit n'a pu être cristallisé.

Spectre IR : Bandes à 1745cm^{-1} , 1560cm^{-1} , 1610cm^{-1} .

ACTION DU TERTIOBUTYLATE DE POTASSIUM DANS LE DIMETHYL SULFOXYDE SUR LE N, TOSYL DIHYDRO 2-16 AKUAMMICINE : AKUAMMICINE (16)

70mg de N, tosyl dihydro 2-16 akuammicine sont mis en solution dans 20ml de diméthylsulfoxyde préalablement redistillé en présence de benzène. 1g de tertibutylate de potassium

préalablement sublimé, est ajouté à la solution. La réaction est poursuivie sur jaquette à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, la solution est noyée par 200ml d'eau glacée, alcalinisée par la soude diluée et extraite par 3 fois 100ml de chloroforme.

Les solutions chloroformiques, lavées, séchées, distillées laissent un résidu de 32mg qui cristallise en présence de quelques gouttes d'acétone. Les constantes physiques de ce produit, F 178°, $[\alpha]_D^{20}$ - 730° et ses constantes spectrales : UV (en solution éthanolique neutre ; max à $\lambda_{m\mu}$ log ϵ 225 (4, 10), 299 (4, 01), 330 (4, 35)) et IR sont identiques à celles de l'akuammicine.

REACTION D'OPPENAUER SUR LE DESFORMOPICRALINOL :
NOR-C-FLUOROCURARINE (26), ALDEHYDE INDOLENINE (25)

250mg de desformopicralinol sont mis en solution dans 80ml de benzène anhydre, et additionnés de 2g de fluorénone préalablement sublimés. Les traces d'humidité restantes sont entraînées par distillation de 10ml de benzène. L'addition de 1,5g de tertibutylate de potassium venant d'être sublimés provoque le noircissement immédiat de la solution. Après 2 heures d'ébullition à reflux sur jaquette et sous atmosphère d'azote, la solution benzénique est refroidie et extraite par 3 fois 50ml d'acide chlorhydrique normal. Les solutions aqueuses acides rassemblées sont privées de fluorénone par épuisement, au moyen de 3 fois 50ml de benzène, puis alcalinisées par la soude diluée et extraites par 150ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques sont lavées par l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium anhydre et distillées jusqu'à siccité. Elles laissent un résidu de 120mg coloré fortement en jaune orangé.

Ce résidu est repris par 10ml de benzène et chromatographié sur 4g d'alumine.

- Les premières fractions benzéniques permettent d'obtenir 70mg d'un produit A qui ne présente qu'une tache en chromatographie sur couche mince.

- Les fractions benzène 90 -éther 10 donnent 25mg d'un résidu qui présente deux taches en chromatographie sur couche mince (chromatographies effectuées sur kieselgel alcalin et développées par voie ascendante au moyen d'un mélange chloroforme 93 -méthanol 7). Le spot le moins polaire a le même Rf que le produit A. Le second spot, plus important, constitue le produit B.

- Le produit A est soumis à une température croissante sous un vide de 0,01mm. A 170°, se déposent, dans les parties froides du tube à sublimer, des cristaux jaunes, en forme de tablettes dont les constantes physiques, F 182°, $[\alpha]_D^{20} - 1084^\circ$ (chloroforme, c = 0,3) et spectrales : UV (en solution éthanol neutre max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ log ϵ 245 (3,93), 297 (3,56), 365 (4,20), IR; spectre de masse sont celles de la nor-C-fluorocurarine.

- Le résidu contenant les deux composés A et B est soumis à la même sublimation. A 160°, se dépose, dans les parties froides du tube, un produit blanc cristallisé en fines aiguilles. C'est le produit B observé en chromatographie sur couche mince : aldéhyde indolénine (Δ_1 desformopicraline), F 165°.

Spectre IR : Bande à 1720cm⁻¹.

Spectre de masse : Pic moléculaire M^+ 292.

Spectre UV : En solution éthanol neutre ; max à λ m μ 220, 262.

A 170°, il se forme aussi quelques cristaux de nor-C-fluorocurarine. C'est le produit A observé en chromatographie sur couche mince.

III - STRUCTURE DE L'AKUAMMILINE ET DE L'ALCALOIDE Z

AKUAMMILINE (27)

L'akuammiline se présente sous forme de petites aiguilles blanches. F 158°, $[\alpha]_D^{20} + 50^\circ$ (éthanol, c = 0,72).

Spectre UV : En solution éthanolique neutre (c = 14,4mg/l) ; max à λ m μ log ϵ 222 (4,19), 265 (3,71).

En milieu acide chlorhydrique 5 M (c = 10,4mg/l) ; max à λ m μ log ϵ 229 (3,97), 297 (3,67).

Spectre IR : Bandes à 1745cm⁻¹, 1755cm⁻¹, 1595cm⁻¹, 1625cm⁻¹, 1200cm⁻¹, 753cm⁻¹.

Spectre de masse : Pics à m/e 394, 351, 335, 321, 306, 292, 275, 249, 247, 232, 194, 180, 168, 154, 121.

Spectre de R.M.N. : Entre 7 et 7,7ppm, plusieurs signaux (4 protons) ; à 5,5ppm, un quadruplet (1 proton) ; à 4,5ppm, un doublet (1 proton) ; à 3,55ppm, un signal (2 protons) ; à 3,75ppm, un singulet (3 protons) ; à 1,55ppm, un signal complexe (6 protons).

DESACETYLAQUAMMILINE (28) (alcaloïde Z)

Produit amorphe se présentant sous forme d'une laque translucide, $[\alpha]_D^{20} + 14^\circ$ (éthanol, c = 1).

Spectre UV : En solution éthanolique neutre (c = 18mg/l) ; max à λ mμ log ε 220 (4,09), 267 (3,58).

Spectre IR : Bandes à 3000cm⁻¹, 1745cm⁻¹, 1595cm⁻¹, 1625cm⁻¹.

Spectre de masse : Pics à m/e 352, 322, 307, 294, 276, 265, 234, 220, 209, 194, 180, 168, 156, 149, 121.

Spectre de R.M.N. : Entre 7 et 7,8ppm, plusieurs signaux (4 protons) ; à 5,5ppm, un quadruplet (1 proton) ; à 4,6ppm, un doublet (1 proton) ; à 3,85ppm, un singulet (3 protons) ; à 3ppm, un singulet (2 protons) ; à 1,65ppm, un quadruplet (3 protons).

HYDROLYSE CHLORHYDRIQUE DE L'AKUAMMILINE :
DESACETYL AKUAMMILINE (28).

50mg d'akuammiline sont dissous à froid dans 20ml d'acide chlorhydrique 3 M. La réaction est poursuivie pendant 24 heures à la température du laboratoire. On alcalinise ensuite par la lessive de soude diluée en présence de glace. Le précipité alors formé est extrait par 3 fois 50ml d'éther. Les solutions étherées, lavées, séchées, distillées laissent un résidu de 36mg, homogène en chromatographie sur couche mince.

Les constantes physiques, $[\alpha]_D^{20} + 14^\circ$ (éthanol), et spectrales de ce dérivé : UV (en solution éthanol neutre ; max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ 220, 267) et IR sont identiques à celles de la désacétylakuammiline naturelle.

ACTION DE L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM SUR
L'AKUAMMILINE : AKUAMMILINOL (29)

24mg d'akuammiline sont dissous dans 50ml d'éther parfaitement anhydre. La solution est additionnée de 100mg d'hydrure double d'aluminium et de lithium et chauffée à reflux sur bain-marie bouillant pendant 24 heures.

Après refroidissement, l'excès de réactif est décomposé par addition d'éther humide, puis d'eau distillée, 50ml d'acide chlorhydrique 2 M sont ajoutés, puis 1g de tartrate double de sodium et de potassium. Après alcalinisation au moyen de la soude diluée en présence de glace, la solution aqueuse est extraite dans une ampoule à

décantation, par l'éther qui se trouve à son contact, puis encore 2 fois 25ml d'éther. Les solutions étherées, lavées à l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium anhydre, distillées jusqu'à siccité, permettent d'obtenir 13mg d'une laque incolore qui n'a pu être cristallisée.

Ce produit est homogène en chromatographie sur couche mince, (éluant chloroforme 93 -méthanol 7) mais présente un Rf nettement différent de celui du picralinol (7)

Spectre UV : En milieu éthanol neutre ; max à λ_{mp} 220, 270.

Spectre de masse : Pic moléculaire à 324.

HYDROGENATION DE L'AKUAMMILINE PAR LE ZINC EN MILIEU CHLORHYDRIQUE

20mg d'akuammiline sont dissous dans 50ml d'acide chlorhydrique 2M. Cette solution est mise en contact de 2g de zinc en aiguilles, préalablement amalgamé au moyen d'une solution de chlorure mercurique dans l'eau. Quelques cristaux de sulfate de cuivre sont ajoutés afin d'initier le dégagement d'hydrogène. La réaction est poursuivie sous agitation pendant 8 jours, en ajoutant, de temps à autre, de l'acide chlorhydrique et du zinc amalgamé de façon à maintenir les conditions initiales. Après filtration sur kieselguhr et addition de 2g de sel de seignette, la solution aqueuse est alcalinisée par la soude diluée en présence de glace et extraite au moyen de 30,

puis 2 fois 20ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques, lavées, séchées, distillées, donnent 10mg d'une laque colorée en jaune et hétérogène en chromatographie sur couche mince - 2 taches principales dont une de Rf identique à celui de la désacétylakuammiline.

Le résidu de 10mg est dissous dans 0,5ml de chloroforme et chromatographié sur plaque de kieselgel G préparative (éluant : chloroforme 93 -méthanol 7). On sépare, au moyen du chloroforme, 5mg d'un produit :

Spectre UV : En solution éthanolique neutre ; max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ 243, 297.

Spectre de masse : Pic moléculaire à M^+ 354.

IODOMETHYLATE DE DESACETYLAUAMMILINE (30)

90mg de désacétylakuammiline sont mis en solution dans un mélange de 0,5ml de méthanol et 5ml de benzène. 0,1ml d'iodure de méthyle, exempt d'iode libre, sont ajoutés. La réaction est poursuivie 24 heures à la température du laboratoire et à l'abri de la lumière. La solution est ensuite concentrée, mais les essais de cristallisation restent négatifs, et les solvants organiques sont distillés sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu obtenu pèse 102mg et présente, en chromatographie sur couche mince, une tache de Rf 0 (éluant : chloroforme 88 -méthanol 12).

Le produit est ensuite dissous dans 5ml de méthanol et traité par passage sur une résine échangeuse d'ions (Amberlite IRA 410), en phase OH⁻. On recueille la solution dans quelques ml de méthanol contenant 2 gouttes d'acide chlorhydrique. Par évaporation du solvant, on obtient un résidu qui pèse 70mg ; il n'a pu être cristallisé jusqu'ici.

Spectre UV : En solution éthanolique neutre ; max à λ m μ 222, 280.

Spectre IR : Bandes à 3200cm⁻¹, 1750cm⁻¹, 1600cm⁻¹, 1450cm⁻¹.

ACTION DU TERTIOBUTYLATE DE POTASSIUM SUR LA
DESACETYLUAMMILINE : AKUAMMICINE (16).

90mg de désacétyluammiline naturelle (produit amorphe présentant une tache en chromatographie sur couche mince, pas de coloration avec le réactif au sulfate cérique), sont dissous dans 50ml de benzène anhydre ; 5ml de benzène sont distillés de façon à entraîner, par azéotropie, les traces d'humidité. La solution est soumise à l'action de 200mg de tertiobutylate de potassium (préalablement sublimé) et portée à l'ébullition, à reflux, sous azote pendant 1 heure.

La solution benzénique est ensuite versée sur de la glace et extraite 3 fois par 50ml d'acide chlorhydrique normal . Les solutions chlorhydriques réunies sont alcalinisées par la soude diluée et extraites par le chloroforme (3 fois 50ml). Les solutions chloroformiques, lavées, séchées, distillées, laissent un résidu de 60mg qui présente, en chromatographie sur couche mince, 2 taches :

L'une, de Rf identique à celui de l'akuammicine, est colorée en vert par l'action du réactif cérrique (coloration donnée par l'akuammicine).

- L'autre tache, plus importante, de Rf inférieur à ceux de l'akuammicine et de la désacétylakuammiline ne présente pas de coloration avec le réactif cérrique (sulfate cérrique 1% - acide phosphorique).

Le spectre IR de ce produit brut ne comporte qu'une amorce de bande à 1648cm^{-1} (ester conjugué présent dans l'akuammicine).

Le spectre UV, en solution dans l'éthanol neutre, max à $\lambda_{\text{m}\mu}$ 220, 260, 285, 325, fait penser à un mélange akuammicine et peut-être désacétyldesformoakuammiline, et incite à recommencer l'opération plus longtemps.

Dans une deuxième opération, les 60mg récupérés de l'opération précédente, sont soumis à l'action du tertibutylate de potassium, en milieu benzène anhydre, dans les mêmes conditions que lors de la première expérience, cela pendant 3 heures. Par extraction, on obtient 30mg d'une laque rougeâtre qui présente, en chromatographie sur couche mince, une tache principale, de même Rf que l'akuammicine, colorable en vert par le réactif cérrique et présentant un $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +410^{\circ}$ (méthanol, $c = 0,9$).

Ces 30mg sont dissous dans 20ml de benzène (4mg restent insolubles) et passés sur 600mg d'alumine. On élue avec du benzène et recueille des fractions de 2,5ml.

Les fractions 3 à 11 sont réunies lorsque l'on a vérifié leur identité par chromatographie comparative en couche mince et spectre IR par évaporation de la solution chloroformique du produit sur lame de sel gemme.

On obtient ainsi 14mg d'un produit unitache et colorable par le réactif cérique.

Ces 14mg sont cristallisés dans l'acétone - éther et permettent d'isoler quelques cristaux purs d'akuammicine, F 185°-186° (dans les mêmes conditions l'akuammicine de référence fond à 188°) ; $[\alpha]_D^{20} - 721^\circ$ (méthanol, $c = 0,3$).

Spectre UV : En solution éthanolique neutre ($c = 10\text{mg/l}$) ; max à $\lambda_{\text{m}\mu} \log \epsilon$ 223 (4, 01), 298 (3, 98), 330 (4, 22).

Spectre IR : Bande à 1648cm^{-1} .

Spectre de masse : Pic moléculaire M^+ 322.

x

x

x

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - HENRY (T.A.) et SHARP (T.M.) : J. Chem. Soc., 1927, 1950.
- 2 - HENRY (T.A.) : J. Chem. Soc., 1932, 2759.
- 3 - PICHON (M.) : Mem. Museum Nat. Hist. Nat., 1948, 27, 238.
- 4 - PICHON (M.) : Mem. Museum Nat. Hist. Nat., 1948, 24, 114.
- 5 - ROBINSON (R.) et THOMAS (A.F.) : J. Chem. Soc., 1954, 3479.
- 6 - WENKERT (E.) et BRINGI (N.V.) : J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 5553.
- 7 - SHAMMA (M.) et MOSS (J.B.) : J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 5038.
SHAMMA (M.) et MOSS (J.B.) : J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 1739.
SHAMMA (M.) et MOSS RICHEY (J.B.) : J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 2507.
- 8 - LÉVY (J.), LE MEN (J.) et JANOT (M.-M.) : Bull. Soc. Chim., 1960, 979.
- 9 - LÉVY (J.), LE MEN (J.) et JANOT (M.-M.) : Compt. Rend. Acad. Sci., 1961, 253, 131.
- 10 - LÉVY (J.), LE MEN (J.) et JANOT (M.-M.) : Bull. Soc. Chim., 1961, 1658.
- 11 - EDWARDS (P.N.) et SMITH (G.F.) : J. Chem. Soc., 1961, 152.
- 12 - EDWARDS (P.N.) et SMITH (G.F.) : Proc. Chem. Soc., 1960, 215.
- 13 - JOULE (J.A.) et SMITH (G.F.) : J. Chem. Soc., 1962, 312.
- 14 - HOLMES (E.M.) : The Pharm. Journ., 1915, 95, 75.
- 15 - CLINQUART (E.) : Bull. Acad. Royal. Méd. de Belgique, 1926, 6, 492.
- 16 - LÉVY (J.) : Thèse Doctorat ès-Sciences, Paris 1962.
- 17 - OLIVIER (L.), LÉVY (J.), LE MEN (J.) et JANOT (M.-M.) : Ann. Pharm. Fr., 1962, 20, 361.
- 18 - LEDOUBLE (G.), OLIVIER (L.), QUIRIN (M.), LÉVY (J.) et LE MEN (J.) : Ann. Pharm. Fr., 1964, 22, 463.
- 19 - LÉVY (J.), LEDOUBLE (G.), LE MEN (J.) et JANOT (M.-M.) : Bull. Soc. Chim., 1964, 1917.
- 20 - LEDOUBLE (G.) : Thèse de Doctorat en Pharmacie, Paris 1964.

- 21 - BRITTEN (A. Z.), SMITH (G. F.) : J. Chem. Soc., 1963, 3850.
- 22 - AGORAMURTHY (K.) et ROBINSON (R.) : Tetrahedron, 1957, 1, 172.
- 23 - OLIVIER (L.), LÉVY (J.), LE MEN (J.), JANOT (M. -M.) et DJERASSI (C.), BUDZIKIEWICZ (H.), WILSON (J. M.), DURHAM (L. J.) : Bull. Soc. Chim., 1963, 646.
- 24 - BRITTEN (A. Z.), EDWARDS (P. N.), JOULE (J. A.), SMITH (G. F.) et SPITELLER (G.) : Chem. and Ind., 1963, 1120.
- 25 - OLIVIER (L.), LÉVY (J.), LE MEN (J.), JANOT (M. -M.), BUDZIKIEWICZ (H.) et DJERASSI (C.), Ann. Pharm. Fr., 1964, 22, 35.
- 26 - OLIVIER (L.), LÉVY (J.), LE MEN (J.), JANOT (M. -M.) et BUDZIKIEWICZ (H.), DJERASSI (C.) : Bull. Soc. Chim., 1964, sous presse.
- 27 - BACHLI (E.), VAMVACAS (C.), SCHMID (H.) et KARRER (P.) : Helv. Chim. Acta, 1957, 40, 1167.
- 28 - ROBINSON (R.) et THOMAS (A. F.) : J. Chem. Soc., 1954, 3522.
- 29 - BERNAUER (K.), SCHMID (H.) et KARRER (P.), Helv. Chim. Acta, 1958, 41, 675.
- 30 - BIRCH (A. J.), HODSON (H. F.), MOORE (B.) et SMITH (G. F.) : Tetr. Lett., 1960, 36.
- 31 - GOVINDACHARI (T. R.) et RAJAPPA (S.) : Chem. and Ind., 1959, 1549.
- 32 - JOULE (J. A.) : Ph. D. Thesis, Manchester, 1961.
- 33 - PROCTOR (G. R.) : Chem. and Ind., 1960, 408.
- 34 - PERCHERON (F.), GOUTAREL (R.) et CONREUR (C.) : Bull. Soc. Chim., 1957, 1198.
- 35 - TAYLOR (W. I.), BARTLETT (M. F.), OLIVIER (L.), LÉVY (J.) et LE MEN (J.) : Bull. Soc. Chim., 1964, 392.
- 36 - CONROY (H.), BERNASCOVI (R.), BROOK (P. R.), IKAN (R.), KURTZ (R.) et ROBINSON (K. W.) : Tetr. Lett., 1960, 1.
- 37 - BUDZIKIEWICZ (H.), DJERASSI (C.) et WILLIAMS (D. H.) : Interpretation of Mass spectra of organic compounds. Holden Day, San Francisco, 1964, p. XII.
- 38 - GOSSET (J.), LE MEN (J.), JANOT (M. -M.) : Bull. Soc. Chim., 1961, 1033.

- 39 - KIANG (A.K.) et SMITH (G.F.) : Proc.Chem.Soc., 1962, 298.
- 40 - BUDZIKIEWICZ (H.), WILSON (J.M.), DJERASSI (C.) et LÉVY (J.), LE MEN (J.) et JANOT (M.-M.) : Tetrahedron, 1963, 19, 1265.
- 41 - JACKSON (A.H.), KENNER (G.W.) et TERRY (W.G.) : Tetr. Lett., 1962, 921.
- 42 - MANOHAR (H.) et RAMASESHAN (S.) : Tetr. Lett., 1961, 814.
- 43 - HAMILTON (J.A.), HANOR (T.A.), ROBERTSON (J.M.) et SIM (G.A.) : Proc.Chem.Soc., 1961, 63.
- 44 - OHASHI (M.), JOULE (J.A.) et DJERASSI (C.) : Tetr. Lett., 1964, sous presse.
- 45 - GRAMMATICATIS (P.) : Compt.Rend.Acad.Sci., 1960, 210, 569.
- 46 - GUNTER (E.) : Tetr. Lett., 1963, 1665.
- 47 - ROBERTSON (A.V.), FRANCIS (J.E.) et WITKOP (B.) : J.Amer. Chem.Soc., 1962, 84, 1709.
- 48 - BERNAUER (K.), BERLAGE (F.), von PHILLIPSBORN (W.), SCHMID (H.), KARRER (P.) : Helv.Chim.Acta, 1958, 41, 2393.
- 49 - GORMAN (M.) et NEUSS (N.) : Communication à M. le Professeur LE MEN.
- 50 - PUISIEUX (F.H.) : Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris 1960.
JANOT (M.-M.) : Tetrahedron, 1961, 14, 113.
- 51 - MILLSON (M.F.), ROBINSON (R.) et THOMAS (A.F.) : Experimentia, 1953, 9, 89.
- 52 - BARTLETT (M.F.), SKLAR (R.), TAYLOR (W.I.), SCHLITTLER (E.), AMAI (R.L.S.), BEAK (P.), BRINGI (N.V.) et WENKERT (E.), : J.Amer.Chem.Soc., 1962, 84, 622.
- 53 - JANOT (M.-M.), LE MEN (J.), GOSSET (J.) et LÉVY (J.) : Bull. Soc.Chim., 1962, 1079.
- 54 - SMITH (G.F.) et WROBEL (J.T.) : J.Chem.Soc., 1960, 793.
- 55 - DJERASSI (C.), BUDZIKIEWICZ (H.), WILSON (J.M.), GOSSET (J.), LE MEN (J.) et JANOT (M.-M.) : Tetr. Lett., 1962, 235.
- 56 - PLAT (M.), LE MEN (J.), JANOT (M.-M.), WILSON (J.M.), BUDZIKIEWICZ (H.), DURHAM (L.J.), NAKAGAWA (Y.) et DJERASSI (C.) : Tetr. Lett., 1962, 27.
- 57 - PEERDEMAN (A.F.) : Acta crystallographica, 1956, 9, 824.

- 58 - BARTLETT (M.F.), SCHLITTLER (E.), SKLAR (R.),
TAYLOR (W.I.), ROBERT (L.S.A.) et WENKERT (E.) :
J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 3792.
- 59 - MILLS (J.F.D.) et NYBURG (S.C.) : J. Chem. Soc., 1960, 1458.
- 60 - BRITTEN (A.Z.), SMITH (G.F.) et SPITELLER (G.) : Chem.
and Ind., 1963, 1492.
- 61 - BADGER (G.M.) et SCHOLZ (C.) : Helv. Chim. Acta, 1933, 16,
1343.
- 62 - HAHN (G.) et WERNER (H.) : Liebigs Ann., 1935, 520, 123.
- 63 - ROBINSON (R.) : Festschrift A. Stoll, Birckhäuser, Basel, 1957,
457.
- 64 - WOODWARD (R.B.) ; Nature (Londres), 1948, 162, 155.
- 65 - WENKERT (E.), WICKBERG (B.) et LEICHT (C.L.) : J. Amer.
Chem. Soc., 1961, 83, 5037.
- 66 - THOMAS (R.) : Tetr. Lett., 1961, 544.
- 67 - LEETE (E.) : Chem. and Ind., 1960, 692.
- 68 - WENKERT (E.) : J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 98.
- 69 - BATTERSBY (A.R.), Quart. Rev., 1961, 15, 259.
- 70 - SMITH (G.F.) : Chem. and Ind., 1961, 1120.
- 71 - BARTLETT (M.F.), SKLAR (R.), SMITH (A.F.) et TAYLOR
(W.I.) : J. Org. Chem., 1963, 28, 2197.
- 72 - WOODWARD (R.B.), CAVA (M.P.), OLLIS (W.A.), HUNGER (A.),
DRENIKER (H.V.) et SCHENKER (R.) : J. Amer. Chem. Soc., 1954,
76, 4749.
- 73 - SMITH (G.F.) et WROBEL (J.T.) : J. Chem. Soc., 1960, 1463.
- 74 - BERNAUER (K.), ARNOLD (W.), WEISSMANN (C.), SCHMID (H.),
KARRER (P.) : Helv. Chim. Acta, 1960, 49, 717.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	21
EXTRACTION DES ALCALOIDES.....	29
PSEUDO-AKUAMMIGINE ET AKUAMMINE.....	37
PICRALINE ET ALCALOIDE Y.....	47
I - Picraline	47
II - Alcaloïde Y	55
III - Corrélation entre picraline et alcaloïde Y.....	57
IV - Picralinol.....	59
V - Désacétyl desformopicaline et desformo- picralinol.....	63
VI - Corrélation entre picraline et pseudo-akuam- magine.....	67
VII - Spectres de masse.....	71
VIII - Réduction sélective de la fonction carbinolamine.... voisine de N _(b)	94
XIX - Corrélation avec la nor-C-fluorocurarine.....	100
 AKUAMMILINE ET ALCALOIDE Z	113
I - Akuammiline	113
II - Alcaloïde Z	119
III - Corrélation entre akuammiline et alcaloïde Z.....	122
IV - Essais de corrélation avec la picraline.....	124
V - Essais de corrélation avec l'échitamine.....	127
VI - Corrélation avec l'akuammicine.....	130
 SUR LES REACTIONS DE TRANSPOSITION DE CES ALCALOIDES.....	133
I - Transposition en milieu alcalin.....	133
II - Transposition en milieu acide.....	137

III - Orientation des transpositions par les conditions réactionnelles.....	142
ETUDE DU SPECTRE DE R. M. N. DE LA PICRALINE.....	145
BIOGENESE,	155
CONCLUSION	163
PARTIE EXPERIMENTALE.....	165
BIBLIOGRAPHIE.....	201

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

PROCEDES DE DEUTERATION DES MOLECULES ORGANIQUES
EN VUE DE LA SPECTROGRAPHIE DE MASSE.

Vu et approuvé :
Paris, le 9 Novembre 1964
Le Doyen de la Faculté des Sciences

Marc ZAMANSKY

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE

